



ESCUELA DE DOCTORADO  
INTERNACIONAL DE LA USC

Candela  
Serrano Martín

Tesis doctoral

**Características orales  
y manejo odontológico  
del síndrome de  
Wolf-Hirschhorn**

Santiago de Compostela, 2024





ESCOLA DE DOUTORAMENTO  
INTERNACIONAL DA USC

TESIS DOCTORAL

# **CARACTERÍSTICAS ORALES Y MANEJO ODONTOLÓGICO DEL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN**

Autora:

Candela Serrano Martín

Directores:

Dr. Pedro Diz Dios

Dr. Jacobo Limeres Posse

**PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIAS ODONTOLÓXICAS**

SANTIAGO DE COMPOSTELA



2024





## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Dña. **Candela Serrano Martín** declara no tener ningún conflicto de interés en relación a la Tesis Doctoral titulada:

### **Características orales y manejo odontológico del síndrome de Wolf-Hirschhorn**

En Santiago de Compostela, a 25 de octubre de 2024

Fdo. Candela Serrano Martín



"Cada uno de nosotros es responsable por todo  
y por cada ser humano"  
Simone de Beauvoir



## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, a mi tutor y director Pedro Diz Dios, por su invaluable compromiso y dedicación a lo largo de este proceso. Su conocimiento y experiencia han sido una fuente de inspiración constante.

A mi codirector Jacobo Limeres Posse, por su valiosa labor y ayuda, que han sido esenciales para el desarrollo de esta tesis.

A todo el equipo que forma parte de la Unidad de Pacientes con Necesidades Especiales de la Universidad de Santiago de Compostela, por su espíritu de compañerismo y por no dudar en compartir ideas que enriquecieron este trabajo.

A todos los pacientes participantes en el estudio, a sus familias y a la Asociación Española del Síndrome de Wolf-Hirschhorn, por la enorme generosidad y paciencia demostrada durante cada investigación.

A mi familia y en especial a mis padres María y Manuel, porque su amor y apoyo incondicional han sido siempre el pilar fundamental de mi vida. Gracias por inculcarme la importancia del esfuerzo y por enseñarme que sin bondad y honestidad no merece la pena llegar a ninguna parte.

Finalmente a Pablo por haberme acompañado de la mejor manera durante estos años, con tu cariño y alegría haces que la vida sea sencillamente mejor.



### Objetivo

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es una enfermedad rara (1/50.000 nacimientos) causada por una deleción en la fracción distal del brazo corto del cromosoma 4, cuyo diagnóstico es principalmente genético. La presentación clásica de este síndrome polimalformativo incluye un fenotipo facial único, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y epilepsia. Los objetivos de este estudio fueron informar de los hallazgos orales más representativos del SWH, relacionarlos con las demás manifestaciones sistémicas de la enfermedad y establecer una correlación fenotipo-genotipo.

### Métodos

Este estudio se realizó en colaboración con la Asociación Española del Síndrome de Wolf-Hirschhorn, en la que están registrados 47 pacientes, 31 (68,9%) de los cuales participaron voluntariamente en este estudio. La edad media de los pacientes fue de  $9,5 \pm 3,6$  años (rango 2,2-20,7 años), 21 (67,7%) eran niñas y 10 (32,2%) eran niños.

Durante los años 2018-2019 se realizó un examen dental estandarizado a los participantes del estudio, para el cual acudieron a alguno de los 6 centros de referencia distribuidos por toda España. En él también recopilamos información acerca del grado de cooperación mostrado en el gabinete odontológico (según el número de miembros del equipo dental necesarios para realizar el examen oral). Todos los participantes se habían realizado previamente a un estudio genético en el que se aplicaron técnicas de amplificación de sondas tras ligación múltiple y *microarrays*. Los participantes también se sometieron a un examen médico específico y estandarizado para el SWH, durante el cual se registraron datos anatómicos, funcionales y relacionados con la epilepsia.

### Resultados

El análisis descriptivo de las manifestaciones orales más prevalentes en el grupo de estudio se realizó distribuyendo las diferentes variables en anomalías de los tejidos blandos, anomalías dentales, características esqueléticas y hábitos nocivos.

Los hallazgos orales más prevalentes fueron el retraso en la erupción dentaria (74,1%), la atrición secundaria al bruxismo (64,5%), la micrognatia/clase Angle II (60,0%), la mordida cruzada (33,3%), las comisuras labiales invertidas (32,3%), la microdoncia (25,8%) y la presencia de dientes conoides (25,8%). De los 11 pacientes cuya edad y nivel de cooperación posibilitaron realizar pruebas radiológicas, el 63,6% presentaban agenesias dentales y el 45,5% oligodoncia.

El tamaño de la deleción del brazo corto del cromosoma 4 se correlacionó de forma estadísticamente significativa con la presencia de oligodoncia ( $p= 0,009$ ; coeficiente de correlación biserial puntual= 0,75). También se detectó una correlación estadísticamente significativa entre el retraso psicomotor y la oligodoncia ( $p = 0,008$ ; coeficiente V de Cramér= 0,75).

Se detectó una tendencia a la significación estadística entre defectos cardíacos y la micrognatia/clase II de Angle ( $p= 0,035$ ; coeficiente V de Cramér= 0,69), entre las convulsiones febriles y la mordida cruzada ( $p= 0,035$ ; coeficiente V de Cramér= 0,69), así como entre los espasmos y los frenillos anómalos ( $p= 0,013$ ; coeficiente V de Cramér= 0,68).

### **Conclusiones**

Ciertas manifestaciones orales prevalentes en el SWH podrían formar parte de la variabilidad fenotípica del síndrome. Además, esta información puede ser de importancia para establecer las necesidades odontológicas de estos pacientes y su tratamiento en la clínica dental. Varias de las características del síndrome, como el retraso psicomotor y la epilepsia, están correlacionadas con hallazgos orales (principalmente con agenesias dentales). Aunque actualmente se desconoce gran parte de las correlaciones genotipo-fenotipo, la mayoría de ellas parecen estar asociadas a deleciones de mayor tamaño, lo que sugiere que algunos genes orofaciales candidatos podrían estar fuera de la región crítica del SWH, indicando que el SWH es un síndrome de genes contiguos. Por tanto, estos hallazgos podrían contribuir a establecer variantes fenotípicas de diferente gravedad y pronóstico.

**Palabras clave:** enfermedades raras; síndrome de Wolf-Hirschhorn; manifestaciones orales; fenotipo; genotipo; tratamiento dental

### Obxectivo

A síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) é unha enfermidade rara (1/50.000 nacementos) causada por unha deleción na fracción distal do brazo curto do cromosoma 4, cuxo diagnóstico é principalmente xenético. A presentación clásica desta síndrome polimalformativa inclúe un fenotipo facial único, atraso no desenvolvemento, discapacidade intelectual e epilepsia. Os obxectivos deste estudo foron relatar os achados orais máis representativos do SWH, relacionalos coas demais manifestacións sistémicas da enfermidade e establecer a correlación fenotipo-xenotipo.

### Métodos

Este estudo realizouse en colaboración coa Asociación Española da Síndrome de Wolf-Hirschhorn, na que están rexistrados 47 pacientes, dos cales 31 (68,9%) participaron voluntariamente neste estudo. A idade media dos pacientes foi de  $9,5 \pm 3,6$  anos (rango 2,2-20,7 anos), 21 (67,7%) eran nenas e 10 (32,2%) eran nenos.

Durante o ano 2018-2019 realizóuselles unha exploración dental estandarizada aos participantes do estudo en 6 centros de referencia distribuídos por toda España. Tamén recompilamos información relacionada co grao de cooperación mostrado na contorna odontolóxica (segundo o número de membros do equipo odontolóxico necesarios para realizar o exame bucal). Todos os participantes sometéronse previamente a un estudo xenético que aplicaba técnicas de amplificación de sondas tras ligazón múltiple e *microarrays*. Os participantes tamén se someteron a un exame médico específico e estandarizado para SWH, durante o cal se rexistraron datos anatómicos, funcionais e relacionados coa epilepsia

### Resultados

A análise descritiva das manifestacións orais máis prevalentes no grupo de estudo realizouse distribuíndo as diferentes variables en anomalías dos tecidos brandos, anomalías dentais, características esqueléticas e hábitos nocivos.

Os achados orais máis prevalentes foron o atraso na erupción dentaria (74,1%), a atrición dentaria secundaria ó bruxismo (64,5%), a micrognatia/clase Angle II (60,0%), a mordida cruzada (33,3%), as comisuras labiais invertidas (32,3%), a microdoncia (25,8%) e a presenza de polo menos un dente conoide (25,8%). Dos 11 pacientes cuxa idade e nivel de cooperación permitiron a realización de probas radiolóxicas, o 63,6% presentaban axenesias dentais e o 45,5% oligodoncia.

O tamaño da delección do brazo curto do cromosoma 4 correlacionouse de forma estatisticamente significativa coa presenza de oligodoncia ( $p= 0,009$ ; coeficiente de correlación biserial puntual= 0,75). Tamén se detectou unha correlación estatisticamente significativa entre o atraso psicomotor e a oligodoncia ( $p = 0,008$ ; coeficiente V de Cramér= 0,75).

Detectouse unha tendencia estatisticamente significativa entre os defectos cardíacos e a micrognatia/clase II de Angle ( $p= 0,035$ ; coeficiente V de Cramér= 0,69), entre as convulsións febrís e a mordida cruzada ( $p= 0,035$ ; coeficiente V de Cramér= 0,69), así como entre os espasmos e os freos orais anómalos ( $p= 0,013$ ; coeficiente V de Cramér= 0,68).

### **Conclusións**

Certas manifestacións orais prevalentes no SWH poderían formar parte da variabilidade fenotípica da síndrome. Ademais, esta información podería ser importante para establecer os requisitos dentais destes pacientes e o seu tratamento na contorna dental.

Varias das características da síndrome, como o atraso psicomotor e a epilepsia, correlaciónanse con achados orais (principalmente coas axenesias dentais). Aínda que actualmente descoñécese gran parte das correlacións xenotipo-fenotipo, a maioría delas parecen estar asociadas a deleccións de maior tamaño, o que suxire que algúns xenes candidatos orofaciais poderían estar fóra da rexión crítica do SWH, indicando que o SWH é unha síndrome de xenes contiguos. Por tanto, estes achados poderían contribuír a establecer variantes fenotípicas con diferente gravidade e prognóstico.

**Palabras chave:** enfermidades raras; síndrome de Wolf-Hirschhorn; manifestacións orais; fenotipo; xenotipo; tratamento dental

## ABSTRACT

### Objective

Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a rare disease (1/50.000 births) caused by a deletion in the distal moiety of the short arm of chromosome 4, whose diagnosis is mainly genetic. The classic presentation of this polymalformative syndrome includes a unique facial phenotype, developmental delay, intellectual disability and epilepsy. The objectives of this study were to report the most representative oral findings of WHS, to relate them with the other systemic manifestations of the disease and to establish a phenotype-genotype correlation.

### Methods

This study was conducted in collaboration with the Spanish Wolf-Hirschhorn Syndrome Association, in which 47 patients are registered, 31 (68.9%) of whom voluntarily participated in this study. The patients' mean age was  $9.5 \pm 3.6$  years (range 2.2–20.7 years), 21 (67.7%) were girls, and 10 (32.2%) were boys.

During 2018-2019, a standardized dental examination of the study participants was conducted at 6 reference centers distributed throughout Spain. We collected also information related to the degree of cooperation showed in the dental setting (based on the number of dental team members necessary to perform the oral examination). All participants had previously undergone a genetic study that applied *microarray* and multiplex ligation-dependent probe amplification techniques. The participants also underwent a specific and regulated medical examination for WHS, during which anatomical, functional and epilepsy-related data were recorded.

### Results

The descriptive analysis of the most prevalent oral findings in the study group was performed by distributing the study variables into soft tissue abnormalities, dental abnormalities, skeletal characteristics and harmful habits.

The most prevalent oral manifestations were delayed tooth eruption (74.1%), dental attrition secondary to bruxism (64.5%), micrognathia/Angle's class II (60.0%), crossbite (33.3%), downturned corners of the mouth (32.3%), microdontia (25.8%), and at least one conoid tooth (25.8%). Of the 11 patients whose age and level of cooperation allowed for radiological tests, 63.6% showed dental agenesis and 45.5% showed oligodontia.

The size of the deletion of the short arm of chromosome 4 was correlated in a statistically significant manner with the presence of oligodontia ( $p = 0.009$ ; point-biserial correlation coefficient = 0.75). We also detected a statistically significant correlation between psychomotor delay and oligodontia ( $p = 0.008$ ; Cramér's V coefficient = 0.75).

A trend toward statistical significance was detected between cardiac defects and micrognathia/Angle's class II ( $p = 0.035$ ; Cramér's V coefficient = 0.69), among febrile seizures and crossbite ( $p = 0.035$ ; Cramér's V coefficient = 0.69), as well as among spasms and abnormal frenula ( $p = 0.013$ ; Cramér's V coefficient = 0.68).

### **Conclusions**

Certain oral manifestations prevalent in WHS can form part of the syndrome's phenotypic variability. In addition, this information can be important for establishing dental requirements of these patients and their management in the dental setting. A number of the characteristics of WHS, such psychomotor delay and epilepsy, are correlated with oral findings (mainly tooth agenesis). Although most genotype-phenotype correlations are currently unknown, most of them seem to be associated with larger deletions, suggesting that some oral-facial candidate genes might be outside the critical WHS region, indicating that WHS is a contiguous gene syndrome. These findings could therefore contribute to establishing phenotypic variants with different severity and prognosis.

**Keywords:** rare disorders; Wolf-Hirschhorn syndrome; oral manifestations; phenotype; genotype; dental management

## ABREVIATURAS

ADN:	Ácido Desoxirribonucleico.
AESWH:	Asociación Española del Síndrome de Wolf-Hirschhorn.
ARN:	Ácido Ribonucleico.
ATM:	Articulación Temporomandibular.
CA:	California.
CIA:	Comunicación Inter Auricular.
CIV:	Comunicación Inter Ventricular.
CBCT:	Siglas en inglés para Tomografía Computarizada de Haz Cónico.
Cm:	Centímetro.
CVC:	Coefficiente V de Cramér.
DDR:	Siglas en inglés para Respuesta al Daño en el ADN.
Dup:	Duplicación.
EEUU:	Estados Unidos de América.
EPB:	Examen Periodontal Básico.
ER:	Enfermedad Rara.
ERN-RND:	Siglas en inglés para Red Europea de Referencia sobre Enfermedades Neurológicas Raras.
EUR:	Enfermedad Ultra Rara.
FAES:	Fármacos Antiepilépticos.
FEDER:	Federación Española de Enfermedades Raras.
FISH:	Siglas en inglés para Hibridación con Fluorescencia <i>In Situ</i> .
Gr:	Gramo.

INGEMM:	Instituto de Genética Médica y Molecular.
Mb:	Megabase.
MLPA:	Siglas en inglés para Amplificación de Sondas tras Ligación Múltiple.
NA:	No Aplicable.
OMIM:	Siglas en inglés para el proyecto Base de Datos de Trastornos Genéticos y Genes Humanos.
PEG:	Gastrostomía Endoscópica Percutánea.
PPM:	Partes por millón.
Pter:	Brazo corto del telómero.
Reord:	Reordenamiento.
SE:	Estatus Epiléptico.
SNC:	Sistema Nervioso Central.
SNP:	Siglas en inglés para panel de Polimorfismos de Nucleótido Simple.
SWH:	Síndrome de Wolf- Hirschhorn.
UCIP:	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.
USC:	Universidad de Santiago de Compostela.
WHSCR-1:	Región crítica 1 para el síndrome Wolf Hirschhorn.
WHSCR-2:	Región crítica 2 para el síndrome Wolf Hirschhorn.

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1. Enfermedades raras y odontología.....</b>	<b>23</b>
1.1.1. Características generales de las enfermedades raras.....	23
1.1.2. Clasificación de las enfermedades raras .....	25
1.1.3. Manifestaciones orales de las enfermedades raras.....	26
<b>1.2. El síndrome de Wolf-Hirschhorn .....</b>	<b>27</b>
1.2.1. Definición e historia.....	27
1.2.2. Epidemiología .....	29
1.2.3. Etiopatogenia .....	30
1.2.4. Diagnóstico .....	34
1.2.5. Características clínicas generales.....	35
1.2.6. Subtipos del síndrome de Wolf-Hirschhorn .....	39
1.2.7. Esperanza y calidad de vida.....	39
<b>1.3. Manifestaciones orales del síndrome de Wolf-Hirschhorn.....</b>	<b>40</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
<b>3. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1. Selección de pacientes.....</b>	<b>49</b>
<b>3.2. Estudio genético .....</b>	<b>50</b>
<b>3.3. Exploración médica .....</b>	<b>51</b>
<b>3.4. Exploración odontológica.....</b>	<b>56</b>
3.4.1. Exploración de tejidos blandos orales y periorales.....	56
3.4.2. Exploración dental .....	57
3.4.3. Examen periodontal básico.....	59
3.4.4. Diagnóstico oclusal.....	59
3.4.5. Registro de parafunciones y hábitos nocivos.....	61
3.4.6. Técnicas de imagen.....	61
3.4.7. Determinación del grado de colaboración .....	62
<b>3.5. Análisis estadístico de los resultados.....</b>	<b>62</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>67</b>
<b>4.1. Características de la muestra .....</b>	<b>67</b>



# 1.

## Introducción

---



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. ENFERMEDADES RARAS Y ODONTOLOGÍA

### 1.1.1. Características generales de las enfermedades raras

Las enfermedades raras (ER) o enfermedades poco frecuentes se definen como un grupo heterogéneo de patologías de baja prevalencia que, consideradas en su conjunto, representan un problema de salud pública (FEDER, 2022; Palau, 2020). Los criterios para considerar que una enfermedad es rara varían geográficamente, lo que complica todavía más el estudio de su nosología (Arriagada, 2022). Por ejemplo, mientras que en la Unión Europea se considera una ER cuando esta afecta a 1 de cada 2000 personas (Orphanet, 2012), en el Reino Unido el criterio de prevalencia es de 1 persona por cada 50.000 habitantes, en Suecia y en Australia es de 1 por cada 10.000, en Japón es de 1 cada 2.500 y en Estados Unidos es de 1 cada 1.250 (Arriagada, 2022). Además, conocer la prevalencia real de una enfermedad rara en un momento determinado -considerando a todos los individuos afectados estén o no diagnosticados- es un verdadero desafío, puesto que los informes epidemiológicos a menudo son escasos, pueden no estar estandarizados o son difíciles de combinar (Auvin et al., 2018).

También existen diferentes criterios de prevalencia para considerar que una Enfermedad es Ultra Rara (EUR), aunque la definición más generalizada es la de aquella que tiene una frecuencia 1.000 veces menor que una ER, es decir, 1 afectado por cada 2.000.000 de nacimientos o menos (Hennekam, 2011). Esto quiere decir que en la Unión Europea, con aproximadamente 500 millones de habitantes, habrá unas 250 personas con una EUR, con una incidencia de 3-4 nuevos casos por año (Hennekam, 2011). En general, se admite que la mayor parte de las EUR están causadas por mutaciones *de novo* situadas en regiones de expresión funcional para la codificación de proteínas (Lee & Choi, 2016).

El gran grupo de las ER lo conforman más de 7000 entidades diferentes según la Organización Mundial de la Salud (FEDER, 2022), tienen predilección por el sexo femenino en una proporción 2:1, presentan una gran variabilidad fenotípica, el 80% son de origen genético, tienen en su mayoría carácter crónico y/o degenerativo y en el 65% de los


casos su pronóstico es grave (Amberger et al., 2009, 2015; Arriagada, 2022; FEDER, 2022).

Entre el 50 y el 75% de las ER afectan a la infancia, debido a que su origen es prioritariamente genético y suelen acarrear anomalías congénitas; sin embargo, su prevalencia es mayor en adultos, debido a la elevada mortalidad (son responsables del 35% de las muertes antes del primer año de vida) y a que la edad de aparición en ocasiones es más tardía, como ocurre por ejemplo en las enfermedades de carácter autoinmune (Posada de la Paz et al., 2008; Wright et al., 2018).

Se calcula que el número total de afectados por una ER en el mundo es de unos 300 millones de personas, lo que representa en torno al 10% de las enfermedades humanas a nivel mundial (Arriagada, 2022). En España, el número de personas afectadas por una ER rondaría los 3 millones (FEDER, 2022; Fundación Gaspar Casal, 2018). Una cifra muy elevada si la comparamos por ejemplo con la enfermedad periodontal, una patología frecuente y bien conocida en el ámbito odontológico, cuya prevalencia en nuestro país es de 2 millones de personas (Bravo Pérez et al., 2016).

A pesar de la diversificación de las ER, estas comparten una serie de características y ocasionan vivencias comunes como consecuencia de su baja prevalencia individual (Fundación Gaspar Casal, 2018), tal y como ha señalado la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER, 2022):

- ❖ El 46,8% de los afectados o sus cuidadores no se sienten satisfechos con la atención sanitaria recibida.
- ❖ El 72% cree que han sido tratados de forma inadecuada al menos en una ocasión, debido a la falta de conocimientos sobre su patología.
- ❖ El 15% consume medicamentos huérfanos (aquellos que por estar indicados para el tratamiento de una ER no se suelen desarrollar en las condiciones de mercado habituales por parte de la industria farmacéutica).
- ❖ El 50% han tenido que desplazarse de su provincia para recibir diagnóstico o tratamiento.
- ❖ El 17% no pudo realizar dicho desplazamiento aunque lo necesitase.

 De media, se invierte un 20% del total de los ingresos familiares en gastos relacionados con la enfermedad.

Lamentablemente, se tarda un promedio de 4 años en llegar a diagnosticar una ER y hasta en un 20% de los casos el diagnóstico se demora hasta 10 años; dado que el 80% tienen una causa genética, es importante resaltar el papel de la medicina genómica tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las ER (Sociedad Española de Neurología, 2011). Este desfase en el diagnóstico empeora la calidad de vida de los pacientes, puesto que en muchos casos los tratamientos que reciben antes de disponer de un diagnóstico definitivo son inadecuados y pueden incluso empeorar el curso de la enfermedad. Además, esta demora diagnóstica es más alta en las Comunidades Autónomas con centros asistenciales de menor nivel y con menos recursos, lo que genera diferencias a nivel socio-demográfico dentro del mismo país (FEDER, 2022; Posada de la Paz et al., 2008).

Por todo ello, la investigación focalizada en las enfermedades de baja prevalencia así como su diagnóstico temprano, se han convertido en algunos de los nuevos retos socio-sanitarios de nuestro tiempo (Coca, 2019) . Su abordaje debe ser de carácter multidisciplinario (Avellaneda et al., 2007; Toupenay et al., 2013), con un objetivo común como es reducir la morbilidad, evitar la mortalidad prematura, disminuir el grado de discapacidad y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas (Posada de la Paz et al., 2008), ya que además los pacientes con ER tienen peores experiencias en términos de vida social y oportunidades económicas (Arriagada, 2022).

### **1.1.2. Clasificación de las enfermedades raras**

La clasificación de las ER es muy compleja, ya que su heterogeneidad hace que existan representantes en prácticamente todos los grupos de enfermedades, desde infecciosas hasta oncológicas (Posada de la Paz et al., 2008). Aunque hasta la fecha todavía no existe un catálogo único de ER aplicable a nivel mundial, en la conocida base de datos “Orphanet” (una iniciativa del Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica, que en la actualidad ha crecido gradualmente hasta constituir un Consorcio de 40 países), se registraron y describieron trastornos que satisfacían la definición de la UE para las ER, de 1 persona afectada por cada 2.000. En Orphanet un “trastorno” puede ser una enfermedad, un síndrome polimalformativo, un síndrome clínico, una anomalía morfológica o biológica, o una situación clínica particular (en el curso de un trastorno); por tanto dichos trastornos están organizados en grupos y divididos en subtipos clínicos, etiológicos o histopatológicos (Orphanet, 2012).

Wright et al., en un artículo publicado en 2018, clasificó las ER según el tipo de trastorno que las generaban, bien fuera este estructural, afectando por ejemplo a la organogénesis -como la hernia diafragmática congénita- o a las vías aéreas -como el

síndrome de disquinesia ciliar-; o bien fisiológico, como por ejemplo la encefalopatía epiléptica que afecta a la neurotransmisión (Wright et al., 2018).

Se estima que casi el 50% de las ER afectan principalmente al sistema nervioso o al muscular (Federico, 2013). Según la Red Europea de Referencia sobre Enfermedades Neurológicas Raras (ERN-RND), en Europa existen al menos 500.000 personas afectadas por alguna ER que cursa con alteraciones neurológicas, de las cuales el 60% aún no han sido diagnosticadas; en este mismo sentido, la Sociedad Española de Neurología estima que al menos la mitad de las ER diagnosticadas en nuestro país son de carácter neurológico o bien cursan con una importante afectación neurológica, como puede ser la epilepsia (Sociedad Española Neurología, 2011). En la Comunidad Autónoma de Galicia, las ER diagnosticadas con más frecuencia también corresponden a trastornos neurológicos y anomalías sensoriales (FEDER, 2022).

### **1.1.3. Manifestaciones orales de las enfermedades raras**

Algunos de los genes implicados en la etiopatogenia de las ER comparten las mismas vías de señalización que regulan la formación de determinadas estructuras orofaciales, por lo que, en los pacientes con ER, son frecuentes las manifestaciones clínicas que afectan a esta región anatómica (Arriagada, 2022). Por ello, en la base de datos alemana que se desarrolló para el registro de las manifestaciones orofaciales de las ER (ROMSE), se constató que al menos 471 de estas entidades cursaban con diferentes tipos de anomalías dentarias, lesiones de la mucosa oral, alteraciones dento-esqueléticas o fisuras labio-palatinas (Hanisch, et al., 2019a).

En los tejidos blandos las manifestaciones más comunes fueron la hiperplasia gingival y el labio y/o paladar fisurados, cuya presencia se ha descrito en al menos 128 ER diferentes (Hanisch, et al., 2019a; Hanisch et al., 2019b). También existen otros hallazgos orales menos frecuentes, pero con gran repercusión sobre la calidad de vida de las personas con ER ya que ocasionan graves alteraciones estéticas, funcionales y de carácter psicosocial; como la estomatitis aftosa recurrente (descrita hasta en el 10% de las ER), la epidermólisis bullosa o la microstomía (Wiemann et al., 2018).

Por otro lado, las alteraciones dentales más frecuentes -aunque no exclusivas- son las que afectan a la formación del diente, las de número y las de mineralización (Wiemann et al., 2018). También se detectan frecuentemente alteraciones óseas como maloclusiones, disfunción temporomandibular o disgnatia, que se define como “la pérdida del equilibrio morfo-funcional y estético del órgano bucal” (Wiemann et al., 2018).

La funcionalidad oral en las personas con ER también se ve comprometida con frecuencia, ya que en más del 40% de los casos existe una disfunción oromotora (Sjögreen, et al., 2015a) como dificultad para hablar, masticar, tragar, alimentarse o controlar la deglución regular de saliva (Sjögreen, et al., 2015b); que generalmente son consecuencia de la hipotonía muscular que acusan estos pacientes (Bartzela et al., 2017), lo cual justifica en muchos casos la necesidad de tratamiento ortodóntico de este colectivo (Sjögreen et al., 2015b).

En un estudio que se llevó a cabo en el sudeste de Brasil, se observó que las personas con ER presentaban casi un 20% más de prevalencia de caries, un 12% más de maloclusiones y peores niveles de higiene oral que la población general, lo que ocasiona mayores necesidades de tratamiento odontológico y condiciona la calidad de vida de este colectivo (Debossan et al., 2022).

Todas estas manifestaciones comprometen negativamente el bienestar en términos de salud de las personas con ER (Wiemann et al., 2018) y también desde un punto de vista psicosocial por las dificultades en el acceso a los cuidados odontológicos de este colectivo (Friedlander et al., 2019). A esto hay que sumarle las barreras económicas, ya que un porcentaje considerable de procedimientos dentales no están incluidos en el catálogo de prestaciones del Servicio Público de Salud y los costes son inasumibles por parte de algunas familias (Arriagada, 2022). Además, el tratamiento de algunas de estas patologías anteriormente descritas como la oligodoncia o la amelogénesis/dentinogénesis imperfecta es complejo, prolongado y muy costoso (Arriagada, 2022). Esta situación se ve agravada especialmente en países en vías de desarrollo por la falta de profesionales y de medios en los servicios primarios de salud, así como por el menor poder adquisitivo de la población (Debossan et al., 2022).

## **1.2. EL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN**

### **1.2.1. Definición e historia**

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH, OMIM#194190) es una cromosomopatía polimalformativa de genes contiguos (Battaglia et al., 2008) ocasionada por una deleción en la región distal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3) (Battaglia et al., 2011) y representa uno de los síndromes causados por deleción más comunes (Mekkawy et al., 2021).

El SWH fue descrito por primera vez en 1965 en Estados Unidos por Cooper e Hirschhorn (Hirschhorn et al., 1965) en un bebé de 7 meses, cuando estudiaban las características de la epilepsia de comienzo muy temprano en un grupo de recién nacidos. Las crisis del pequeño variaban desde leves a severas y prolongadas, y ocurrían con una frecuencia de hasta 20 veces al día. El paciente había sido un neonato de bajo peso, que además presentaba hipotonía, coloboma, surcos labiales profundos y defectos de fusión en la línea media -como paladar fisurado- entre otras características (Hirschhorn, 2008). Fue el primer caso en que se pudo constatar una monosomía parcial en humanos (Battaglia et al., 2015). De manera prácticamente simultánea, en Alemania, Wolf et al. describieron a un niño con características similares al publicado por Cooper e Hirschhorn pero con una fisura labio-palatina (Wolf et al., 1965). Ambos pacientes exhibían características comunes, como los defectos de fusión en la línea media, bajo peso al nacer, crisis epilépticas y una estructura craneofacial peculiar que posteriormente se denominó facies “en casco de guerrero griego” y que les proporcionaba un fenotipo facial característico, confirmando en ambos casos la existencia de síndromes causados por la delección de cromosomas humanos (Battaglia et al., 2015).

Solo dos años antes, Lejeune et al. (Lejeune et al., 1963) habían publicado el caso clínico de un paciente con una delección en uno de los brazos cortos de un cromosoma del grupo B, que presentaba una apariencia física sustancialmente diferente al SWH, con defectos de fusión en la línea media craneal y con un llanto agudo característico, que posteriormente sirvió de argumento para acuñar la denominación de síndrome de Cri du Chat. Los estudios cromosómicos de la época no permitían diferenciar el cromosoma 4 del 5, ambos del grupo B, por lo que no se sabía cuál de los dos era el afectado; pero en trabajos posteriores se demostró que esta delección se encontraba en el cromosoma 5, el más pequeño de los del grupo B (Centerwall, 1975; Wilson et al., 1970), lo que permitió diferenciarlo del SWH.

A partir de la década de los 90 comenzaron a notificarse series de casos de mayor tamaño y fue entonces cuando se empezó a considerar que el síndrome de Pitt-Rogers-Dank no era una entidad independiente, sino una forma leve de la expresión fenotípica del SWH (Battaglia & Carey, 1998). Aun así, el número de casos descritos en la literatura sigue siendo escaso (Nevado et al., 2020), correspondiendo las series más amplias publicadas hasta la fecha a 51 pacientes registrados en España (Blanco-Lago et al., 2013) y 87 en Italia (Battaglia et al., 2008).

### 1.2.2. Epidemiología

El SWH es una ER, puesto que su prevalencia estimada es de 1/50.000 nacimientos (Battaglia et al., 2011). Aunque se desconoce la razón, este síndrome tiene una clara preferencia por el sexo femenino en una proporción de 2:1 (Battaglia et al., 2011; Bulak & Kopanska, 2017), pero no existe una predilección étnica (Marshall, 2010).

Enfrentarse al diagnóstico de una ER es un proceso complejo y con frecuencia prolongado en el tiempo, por lo que las asociaciones de pacientes cobran un especial protagonismo, acercando a personas que están pasando por una situación similar para compartir experiencias y fomentar la divulgación y el conocimiento de estos procesos patológicos de escasa prevalencia. En este sentido, el 1 de mayo de 2010 se fundó la Asociación Española del Síndrome de Wolf-Hirschhorn (AESWH) por iniciativa de un grupo de familias con hijos afectados con SWH, una organización de ámbito estatal y sin ánimo de lucro que actualmente está integrada por 65 familias y más de 475 socios colaboradores. La AESWH pretende ser un punto de referencia en el estudio del SWH para apoyar, ayudar, asesorar y orientar a padres, madres y familiares de personas afectadas por este síndrome, está inscrita en el registro nacional de asociaciones desde julio de 2010 y forma parte de FEDER desde 2011 (AESWH, 2022).

El grupo de Berrocoso (Berrocoso et al., 2020) evaluó el entorno psicosocial y los indicadores de calidad de vida de las familias que forman parte de la AESWH; estos autores, constataron que el 86,5% de las personas cuidadoras principales (que dedicaban a los cuidados de una persona con SWH más de 20 horas semanales) eran mujeres; el 22,7% había reducido su jornada laboral para dedicarse a los cuidados de una persona con SWH y el 31,8% habían abandonado totalmente sus trabajos remunerados; además, la mayor parte de las mujeres entrevistadas declararon estar en una peor situación laboral que la de sus parejas masculinas; el 86,4% de estas cuidadoras declararon haber atravesado por situaciones estresantes en los últimos 3 meses y solo el 13,6% había recibido algún tipo de ayuda social.

Los indicadores de calidad de vida de los familiares de personas con SWH alcanzan valoraciones inferiores a las que encontramos en otros síndromes o ER, y por su puesto en la población general no sindrómica, debido fundamentalmente a su pronóstico vital reservado y a la presencia de epilepsia (Berrocoso et al., 2020). Aunque las familias de personas con SWH causado por deleciones de mayor tamaño sufren por lo general una mayor angustia emocional, estas familias suelen percibir una red de soporte social más consistente, tienen mejores estrategias de afrontamiento y experimentan mayores sensaciones de gratitud, paz y serenidad en sus vidas. Un contexto socio-económico

favorable, un nivel de estudios más alto y residir en núcleos poblacionales pequeños, son factores que parecen favorecer la calidad de vida y el apoyo social de estas familias (Berrocoso et al., 2020).

### 1.2.3. Etiopatogenia

El SWH se considera un síndrome de genes contiguos, ya que está causado por la pérdida de varios genes situados en un mismo segmento cromosómico, y en el que es necesaria la monosomía de más de uno de estos genes para la expresión completa del trastorno, puesto que se ha demostrado que la delección o la mutación de un solo gen no confiere el fenotipo completo del SWH (Battaglia et al., 2008; Bergemann et al., 2005). Algunos de estos genes candidatos implicados en la patogénesis del SWH aparecen descritos en la guía sobre alteraciones genéticas realizada por la Fundación SWH o 4p- (Fundación Síndrome de Wolf Hirschhorn 4p-, 2017):

- WHSC1 (*Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1*) [OMIM 602952]

También conocido como *multiple myeloma SET domain*, MMSET o NSD2. Es una proteína con actividad de modificador epigenético que se expresa en casi todos los tipos celulares y cuya función es regular los procesos mediante los cuales las células se diferencian a lo largo del desarrollo (Campos-Sanchez et al., 2017). También regula la forma en la que el ADN se replica y se transcribe para expresar diferentes genes así como su reparación cuando éste se rompe o altera. Por tanto la eliminación de una de sus copias o alelos, como ocurre en el SWH, tiene serias consecuencias en el desarrollo del organismo y afectan a muchos sistemas y tejidos, incluyendo la morfología craneal, el desarrollo del cerebro, la formación del corazón, la maduración y funcionamiento del sistema inmune (Fundación Síndrome de Wolf Hirschhorn 4p-, 2017). Recientemente se está estudiando su implicación en el desarrollo dental (Su et al., 2023).

- LETM1 (*Leucine zipper-EF-hand containing transmembrane protein 1*) [OMIM 604407]

Es una proteína alojada en la membrana interna de la mitocondria que se encarga de transportar iones a través de dicha membrana, por lo que su carencia provoca serias alteraciones en el funcionamiento de la mitocondria (Li et al., 2019). La disminución de los niveles de LETM1 se considera la principal responsable de las convulsiones y de las alteraciones electroencefalográficas de los pacientes con SWH, aunque se ha sugerido que

no es el único gen implicado en la aparición de este fenotipo, ya que hay pacientes con deleciones en LETM1 y que sin embargo no tienen convulsiones (Blanco-Lago, 2016).

- CPLX1 (*Complexin-1*)

Esta proteína se encuentra en las neuronas y participa en el proceso de modulación de la liberación de los neurotransmisores que transmiten el impulso nervioso de unas neuronas a otras (Redler et al., 2017). Por ello recientemente se ha sugerido que podría ser uno de los candidatos responsables de la epilepsia en pacientes SWH (Corrêa et al., 2022).

- WHSC2/NELFA (*Negative elongation factor complex member A*) [OMIM 606026]

Está implicado en la regulación de procesos básicos de la síntesis y la maduración del ARN por lo que las alteraciones de este gen producen anomalías severas en la estructura de la cromatina (Mekkawy et al., 2021).

- SLBP (*Stem loop binding protein*)

Es una proteína esencial en la síntesis de las histonas que, junto con el ADN, forman la cromatina (Bradford y Jin, 2021). Está funcionalmente relacionada con WHSC2/NELFA y su déficit también causa alteraciones en la replicación del ADN y en la división celular (Fundación Síndrome de Wolf Hirschhorn 4p-, 2017).

- MSX1 (*MSH homeobox 1*)

Es un factor de transcripción cuya función es relevante para el desarrollo normal de los dientes y de otras estructuras orales. El MSX1 se ha relacionado con la aparición del paladar y labio fisurados, así como con la presencia de agenesias dentarias (Modesto et al., 2006).

- FGFR3 (*Fibroblast growth factor receptor 3*)

Se trata de un receptor de la membrana celular que, en presencia de determinadas moléculas señalizadoras, participa en la regulación del desarrollo del cartílago, del esqueleto y de la red neuronal (Ornitz et al., 2017). Es responsable de la acondroplasia y podría estar implicado en las alteraciones esqueléticas de los pacientes con SWH (Yang et al., 2016).

- TACC3 (*Transforming acidic coiled-coil protein*)

El TACC3 es una proteína centrosomal que interactúa con la estructura de los microtúbulos celulares y participa en el control de los movimientos intracelulares de los orgánulos (Ding et al., 2017). También interviene en la regulación de la migración celular y es esencial en los procesos de morfogénesis para completar la formación correcta de las diferentes estructuras anatómicas durante las fases del desarrollo (Fundación Síndrome de Wolf Hirschhorn 4p-, 2017). En consecuencia, se ha especulado que TACC3 podría estar implicado en las dismorfologías características de los pacientes con SWH (Bergemann et al., 2005).

Otros genes que se han propuesto como candidatos para contribuir al fenotipo del SWH son CTBP1, CPLX1 y PIGG en la etiopatogenia de las convulsiones epilépticas, y FGFRL1 en relación con las alteraciones craneales y esqueléticas (Limeres et al., 2020).

La pérdida de material genético se debe en su mayoría a microdeleciones subteloméricas en el extremo del brazo corto del cromosoma 4, que es uno de los más grandes y densos en material genético de los 24 pares (Bergemann et al., 2005; Marshall, 2010). Dentro de este par 4 existen al menos dos regiones críticas definidas para el SWH que será donde se produzcan las deleciones: a) La *Wolf Hirschhorn Syndrome Critical Region 1* (WHSCR-1), dicha fracción tiene unas 165 kb e incluye a los genes WHSC2 y a una parte del WHSC1; b) La *Wolf Hirschhorn Syndrome Critical Region 2* (WHSCR-2), que se encuentra inmediatamente distal a WHSCR-1, se corresponde con una fracción de 300-600 kb e incluye al gen LETM1 y parte del WHSC1 (Battaglia et al., 2008; Zollino et al., 2003) (Figura 1). La pérdida de genes dentro de esta área crítica provocará unas determinadas características que suelen ser constantes o bien forman parte de un espectro variable cuya gravedad dependerá del tipo y del tamaño del defecto genómico (Blanco-Lago, 2016).

El gen WHSC1 es esencial para la patogénesis del SWH, se ha relacionado con la aparición del fenotipo facial característico y con el retraso del crecimiento (Zollino et al., 2014), y se encuentra total o parcialmente monosómico en todos los casos de SWH, aunque actualmente se sabe que el espectro completo del SWH no se debe únicamente a la haploinsuficiencia ni del gen WHSC1 ni de toda la WHSCR (Bergemann et al., 2005). En este mismo sentido, aunque la epilepsia se ha relacionado con el gen LETM1, tampoco está ocasionada exclusivamente por la haploinsuficiencia de dicho gen (Zollino et al., 2014).

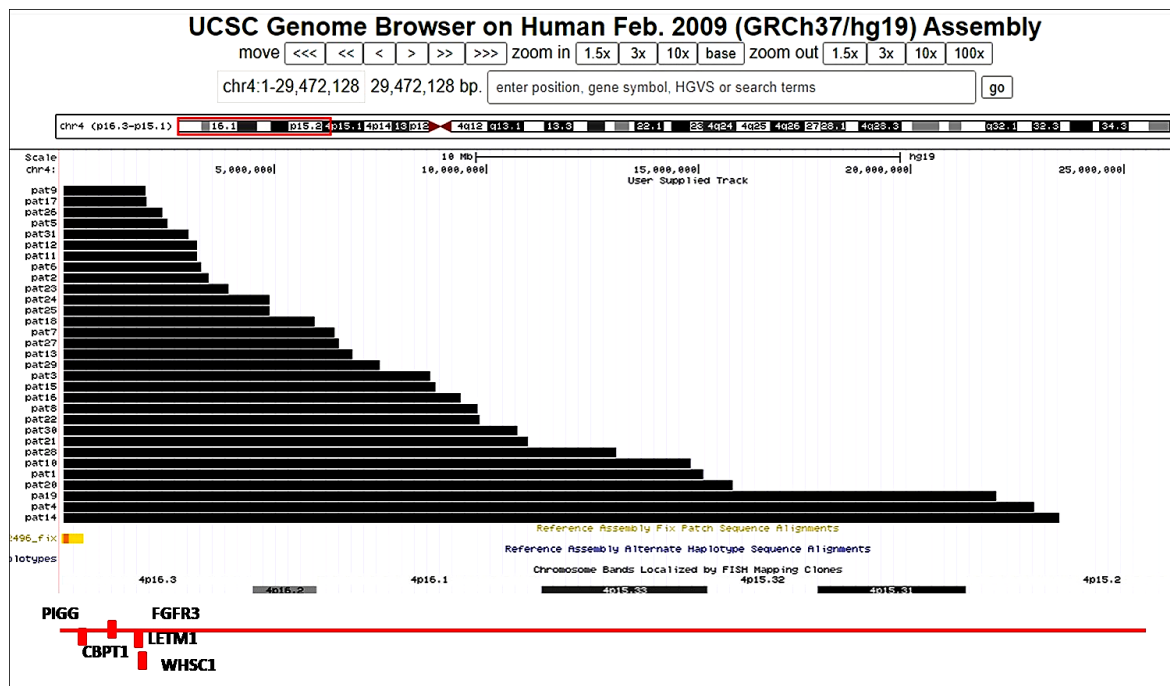
Esto demuestra que la presencia de alteraciones en genes fuera de la considerada región crítica también puede participar en la modulación, tanto de la severidad de las

características definitorias del SWH, como de la aparición de problemas adicionales en estos pacientes (Bergemann et al., 2005). El gen WHSC1 también se ha relacionado con la respuesta a daños en el ADN, pudiendo en consecuencia ser la causa del deterioro neurológico y del retraso del desarrollo observado en los pacientes con SWH, lo que lo vincularía con otras enfermedades también asociadas con el deterioro del ADN como el síndrome de Seckel y la ataxia-telangiectasia (Hajdu et al., 2011).

Una gran parte de los casos de SWH -el 55% según la literatura-, están causados por deleciones *de novo* (Hammond et al., 2012; South et al., 2008). Esto ocurre generalmente en las regiones subteloméricas, ricas en genes y en el extremo del cromosoma, por lo que son mucho más susceptibles a sufrir deleciones ya que solamente es necesario un punto de ruptura del material cromosómico, mientras que en las regiones intersticiales harían falta al menos dos puntos (Bergemann et al., 2005; Paradowska-Stolarz, 2014). Por esta razón se ha sugerido que el 5-10% de los casos de discapacidad intelectual idiopática se deben a deleciones subteloméricas (Bergemann et al., 2005). Dentro de esas deleciones *de novo* tan solo el 20% se deben a pequeñas deleciones restringidas a 4p16.3 -las últimas 5 Mb del telómero-, mientras que la mayor parte están causadas por deleciones de mayor tamaño que se pueden extender hasta 4p14 (Bergemann et al., 2005).

El otro 40% de los casos de SWH se debe a translocaciones no balanceadas y el 5% restante a otros eventos como cromosomas en anillo, mosaicismo o excepcionalmente a duplicaciones (Hammond et al., 2012; South et al., 2008). Muchos casos de translocaciones se deben a un evento en particular (t4;8)(p16;23), secundario a la presencia de inversiones submicroscópicas, posiblemente debidas a duplicaciones en las regiones subteloméricas, en grupos de genes de receptores olfativos (Bergemann et al., 2005; Giglio et al., 2002).

Además de la naturaleza de la deleción, existen por lo menos otros tres mecanismos potenciales que participan en la variabilidad fenotípica del síndrome: 1. Polimorfismos en los alelos restantes de los genes eliminados, que pueden exacerbar o atenuar la enfermedad; 2. Mutaciones en los loci compensadores no vinculados a WHSCR, que pueden afectar a la gravedad del trastorno; y 3. Efectos de posición como el silenciamiento de los telómeros, que pueden tener un papel importante en la patogénesis de los trastornos subteloméricos y contribuir a la variabilidad de SWH (Bergemann et al., 2005).



La ubicación de las bandas citogenéticas 4p y los genes conocidos de su región crítica se obtuvieron utilizando el navegador de genoma UCSC versión GRCh37/hg19 (Consortio Internacional de Secuenciación del Genoma Humano 2004) de la web de *UCSC Genome Browser* (<https://genome.ucsc.edu/index.html>)

**Figura 1.** Deleciones (barras negras) observadas en individuos con el síndrome de Wolf-Hirschhorn no emparentados

### 1.2.4. Diagnóstico

Existen una serie de manifestaciones nucleares dentro del SWH que permiten establecer un diagnóstico de presunción y que incluyen: el fenotipo craneofacial característico “en casco de guerrero griego”, la epilepsia, la discapacidad intelectual, y el retraso psicomotor y del crecimiento tanto intrauterino como postnatal. El diagnóstico definitivo exige la detección de la deleción en la región crítica para este síndrome (Blanco-Lago, 2016; Blanco-Lago et al., 2013; Zollino et al., 2000). En todo caso, una vez confirmado el diagnóstico de SWH, es recomendable que los progenitores también realicen un estudio genético, ya que así se podrían revelar translocaciones balanceadas y otros hallazgos (Chaudhry et al., 2020).

Si bien inicialmente para poder realizar un diagnóstico genético de SWH mediante un análisis del cariotipo era imprescindible que el segmento cromosómico perdido fuera de gran tamaño -aproximadamente la mitad del brazo corto del cromosoma 4-, el desarrollo de las técnicas de banda en la década de los años 70 permitió detectar deleciones menores (Battaglia et al., 2015). Actualmente el cariotipo convencional tiene una resolución de

entre 5 y 10 megabases (Mb), por lo que solamente permitirá identificar el 40-50% de los casos (Battaglia et al., 2015), debido a que la deleción debe ser lo suficientemente amplia para poder visibilizarla con el microscopio óptico (Battaglia et al., 2011).

Hoy en día se dispone de pruebas genéticas específicas con mucha mayor sensibilidad (95-99%) para el diagnóstico del SWH, como la hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH) y el análisis por *microarray* cromosómico, que permiten localizar pérdidas o ganancias de material en áreas distintas a las habituales si se utilizan con una sonda específica para la región crítica del SWH (Blanco-Lago, 2016). También la técnica de amplificación de sondas tras ligación múltiple (MLPA), que permite una determinación de genes más completa, pudiendo incluso detectar microdeleciones que pasan inadvertidas con la técnica FISH (Yang et al., 2016). Gracias a estos avances tecnológicos, se ha demostrado que además de las deleciones cromosómicas ya constatadas, también pueden existir translocaciones *de novo* no balanceadas, duplicaciones invertidas o inversiones pericéntricas (Battaglia et al., 2011; Blanco-Lago et al., 2017).

En relación al diagnóstico prenatal mediante ecografía, la observación de una translucencia nucal aumentada en el primer trimestre puede ser sugestiva de un SWH o de otros síndromes causados por microdeleciones, y justifica la realización de un *microarray* cromosómico (Zhen et al., 2018). También existen otros hallazgos de aparición tardía que pueden visibilizarse en la ecografía durante el segundo o el tercer trimestre de embarazo, como el retraso del crecimiento intrauterino, la apariencia facial típica, la hipoplasia renal o los defectos de la línea media (Xing et al., 2018; Zhen et al., 2018).

### 1.2.5. Características clínicas generales

- **Manifestaciones nucleares**

Existen una serie de manifestaciones clínicas básicas, que se consideran indispensables para establecer el diagnóstico definitivo de SWH. Entre ellas se encuentra el fenotipo facial característico “en casco de guerrero griego” que consta de glabella abombada, frente ancha, cejas arqueadas, hipertelorismo, ojos grandes y prominentes, pliegue epicantal, puente nasal ancho, *filtrum* corto, micrognatia, boca grande con comisuras labiales invertidas y nariz grande (Battaglia et al., 2008) (Figura 2).

Este fenotipo particular se debe a una haploinsuficiencia de varios genes íntimamente relacionados, entre los que se incluyen WHSC1, WHSC2, SLBP y LETM1 ( Battaglia et al., 2015; Maas et al., 2008; Zollino et al., 2008). Más recientemente se han identificado

otros genes adicionales, cuya delección es necesaria para que la expresión fenotípica sea completa, entre los que se encuentran *FGFRL1*, *CPLX1*, *CTBP1* y *PIGG* (Andersen et al., 2014; Nevado et al., 2020). Algunos de estos genes, como *WHSC1* y *FGFRL1*, se consideran genes candidatos para determinar el fenotipo craneofacial (Catela et al., 2009; Maas et al., 2008). En estudios publicados en los últimos años basados en análisis de secuenciación del exoma, se ha confirmado que algunas mutaciones puntuales en la región crítica de *WHSC1* se relacionan con el fenotipo orofacial típico (Boczek et al., 2018) y con muchas otras características del síndrome (Barrie et al., 2019). Sin embargo, se han identificado pacientes con delecciones en la región crítica SWH (incluyendo *WHSC1* y *LETM1*) que no expresan los hallazgos faciales característicos (Yamamoto-Shimajima et al., 2019), por lo que se puede afirmar que la correlación entre las alteraciones genéticas y el fenotipo craneofacial aún no se ha aclarado definitivamente.



Figura 2. Fenotipo del síndrome de Wolf-Hirschhorn “en casco de guerrero griego” (imagen utilizada con el consentimiento del tutor legal)

Los mecanismos que gestionan el desarrollo del prosencéfalo son los mismos que para la morfogénesis de la cara y consisten en complejas interacciones genéticas y celulares, por lo que resultan particularmente susceptibles cuando se producen delecciones de genes contiguos. Por ello, no es de extrañar que en los trastornos genéticos del tipo del SWH se

expresen simultáneamente defectos craneofaciales y discapacidad intelectual -que constituye otra de las manifestaciones principales- (Bergemann et al., 2005).

El déficit cognitivo se considera leve o moderado en un tercio de estos pacientes, probablemente porque los métodos de diagnóstico actuales permiten detectar casos menos graves; sin embargo, el área del lenguaje sigue siendo una de las más afectadas, sin que muchos pacientes lleguen a superar el nivel que equivaldría al de un niño de 36 meses de edad (Malvestiti et al., 2013; Marshall, 2010; Zollino et al., 2008). Estos pacientes a menudo también exhiben habilidades sociales y adaptativas pobres (Blanco-Lago et al., 2013).

Existe también un retraso del crecimiento intrauterino que continúa posteriormente con un hipocrecimiento postnatal que se manifiesta con peso bajo, talla baja y microcefalia (Blanco-Lago et al., 2017).

Tanto el fenotipo característico -que suele atenuarse con la edad- como el retraso en el crecimiento, se relacionan con el tamaño de la deleción y con los genes involucrados (Blanco-Lago et al., 2017; Hammond et al., 2012; Maas et al., 2008), como por ejemplo con la pérdida del WHSC1 (Battaglia et al., 2000, 2015; Blanco-Lago et al., 2013).

La epilepsia, también forma parte de estas manifestaciones primordiales, ya que está presente en prácticamente la totalidad de los casos y tiene además una serie de características propias en el contexto del SWH: las crisis suelen desencadenarse por fiebre, pueden ser prolongadas, a menudo derivan en estatus epiléptico y los trazados electroencefalográficos describen un patrón común asociado a este síndrome (Blanco-Lago, 2016; Sgrò et al., 1995).

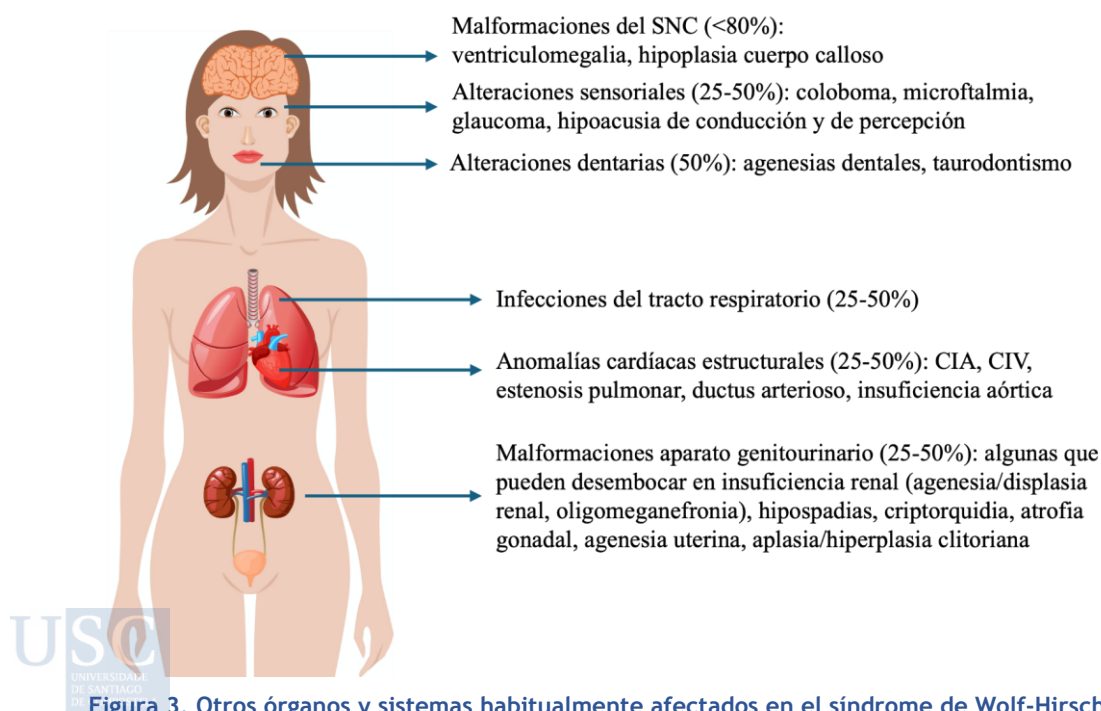
Las crisis son de comienzo temprano, el 70% debutan antes del primer año de vida y siempre antes de los 3 años, con un pico de máxima incidencia entre los 6 y los 12 meses de edad (Battaglia et al., 2009). Predominan las crisis de tipo tónico-clónicas generalizadas, pudiendo aparecer también espasmos tónicos, convulsiones parciales complejas y convulsiones clónicas. Son particularmente comunes las ausencias atípicas, a menudo difíciles de diagnosticar y que en un número considerable de casos pueden derivar en un estatus epiléptico, que a su vez suele implicar el ingreso hospitalario en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos o incluso provocar el fallecimiento del paciente (Battaglia et al., 2009; Kagitani-Shimono et al., 2005). La severidad y la frecuencia de las crisis epilépticas tienden a mejorar con la edad, y en el 55% de los casos estas desaparecen a partir de los 13 años (Blanco-Lago, 2016). En la mayoría de estos pacientes la monoterapia no resulta eficaz para controlar la epilepsia y es necesario recurrir a dos o más

fármacos, siendo los más utilizados el valproato y la etosuximida, aunque a veces la epilepsia es de naturaleza refractaria (Blanco-Lago, 2016). Se ha descrito una correlación de la severidad y el patrón de las crisis epilépticas con el tamaño del defecto genómico, y ambos a su vez se consideran factores pronósticos del grado de desarrollo neurológico e intelectual (Blanco-Lago, 2016; Blanco-Lago et al., 2017).

En definitiva, la epilepsia representa uno de los factores de comorbilidad más importantes en este colectivo, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz y de intentar controlarla desde los primeros meses de vida; en consecuencia, en la literatura especializada se subraya el beneficio de realizar un electroencefalograma a todos los pacientes con sospecha de SWH aunque no hayan debutado las crisis comiciales, para descartar la existencia del patrón de actividad epileptiforme característico (Bergemann, 2009; Sgrò et al., 1995).

- **Manifestaciones no nucleares**

Existen también otras manifestaciones que no se consideran nucleares pero que están presentes en un elevado porcentaje de casos -hasta en un 80%-, aunque no necesariamente de forma simultánea en un mismo individuo, tales como anomalías cardíacas, del aparato genitourinario, problemas auditivos o visuales, alteraciones del sistema nervioso central o microcefalia (Battaglia et al., 2015; Blanco-Lago, 2016). Algunas de estas manifestaciones más frecuentes y su prevalencia se detallan en la Figura 3.



La mayor parte de los autores coinciden en que la severidad del síndrome dependerá de la extensión de la deleción y de la relevancia de los genes ausentes, por lo que el grado de afectación será muy variable (Blanco-Lago et al., 2017), aunque paradójicamente se ha descrito una gran variabilidad clínica entre personas con SWH que tienen deleciones similares (Blanco-Lago et al., 2013; Nevado et al., 2020; Paradowska-Stolarz, 2014; Rezai et al., 2016; Sukarova-Angelovska et al., 2014; Zollino et al., 2000, 2008).

### 1.2.6. Subtipos del síndrome de Wolf-Hirschhorn

Además de la forma tradicional del SWH, con deleciones de 5-18 Mb, existe una forma más atenuada con deleciones menores de 3,5 Mb en la que las áreas motriz y del lenguaje no están tan afectadas, y que en ocasiones está infradiagnosticada. También se ha descrito una tercera variante más severa, con deleciones mayores de 22-25 Mb, que puede resultar difícil de diagnosticar porque los afectados no expresan el fenotipo facial típico, presentan escoliosis y otras malformaciones, además de discapacidad intelectual profunda (Malvestiti et al., 2013; Nevado et al., 2020; Sukarova-Angelovska et al., 2014; Zollino et al., 2008).

### 1.2.7. Esperanza y calidad de vida

Lamentablemente, en torno a un 20-30% de los niños con SWH fallecen antes de los 2 años de vida debido a defectos cardíacos, infecciones del tracto respiratorio, múltiples anomalías congénitas y muerte súbita. Sin embargo, la esperanza de vida aumenta hasta los 18 años para los casos de translocaciones y hasta los 30 años o más para deleciones *de novo* una vez que superan el periodo crítico (Shannon et al., 2001). En general, se sostiene que los pacientes con deleciones de menor tamaño tienen una mayor esperanza de vida (Paradowska-Stolarz, 2014; Shannon et al., 2001).

Se han publicado guías para la supervisión rutinaria de estos pacientes, que hacen particular hincapié en los moduladores de su calidad de vida como el grado de dependencia, el número de ingresos hospitalarios o las intervenciones quirúrgicas a las que se hayan sometido (Battaglia & Carey, 2008; Blanco-Lago et al., 2013). Además, un seguimiento estricto y persistente del estado de salud con un enfoque multidisciplinar, parece mejorar el bienestar general y la atención social, aumentando la tasa de supervivencia de las personas con SWH; en consecuencia, el mantenimiento de un buen estado de salud oral podría representar un factor importante en la calidad de vida de estos pacientes (de Aquino et al., 2015).

### 1.3. MANIFESTACIONES ORALES DEL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

Aunque en la serie más numerosa publicada hasta la fecha (87 pacientes) se afirma que un 50% de los individuos con SWH tienen algún tipo de alteración odontológica (Battaglia et al., 2008), en la literatura existen pocas publicaciones con series de pacientes en las que se describan las manifestaciones orales del síndrome, correspondiendo en su mayoría a casos clínicos aislados (Burgersdijk & Lan Tan, 1978).

Hace más de 45 años, ya se sugería que los trastornos dentales solían pasar desapercibidos para aquellos examinadores que no eran odontólogos o estaban entrenados en el campo de la odontología, dado que al reevaluar a un paciente con SWH con paladar fisurado y fusión de dos incisivos que había participado en un estudio previo, se descubrió que también tenía oligodoncia (Burgersdijk & Lan Tan, 1978).

En un artículo publicado en 1983, Morishita et al. describieron las manifestaciones orales de un paciente con SWH, incluyendo: agenesias dentarias, frenillos aberrantes y fisura labio-palatina; estos autores clasificaron los defectos queilo-gnato-faríngeos de estos pacientes en tres entidades: paladar ojival, paladar fisurado (incluyendo úvula bífida) y labio con paladar fisurado; las formas más comunes resultaron el paladar fisurado y el paladar ojival con micrognatia, mientras que los casos con labio fisurado aislado eran casi inexistentes (Morishita et al., 1983). De esta forma, consiguieron determinar la expresión específica de las lesiones labio-palatinas en el SWH, ya que en la población general no sindrómica el labio fisurado aislado es el defecto de la línea media que aparece con más frecuencia, mientras que en los casos de SWH registrados hasta la fecha no se había descrito el labio fisurado aislado y en los pacientes con paladar fisurado rara vez se veía afectado el labio. En el mismo artículo, también describieron una elevada prevalencia de paladar ojival, que atribuyeron a una posición retrasada e incorrecta de la lengua durante el período de desarrollo debido a la hipotonía y a la micrognatia concurrentes en estos pacientes; además, si se consideraba el paladar ojival en conjunto con el paladar fisurado, representarían la manifestación oral más frecuente de este colectivo, con una prevalencia estimada del 60% (Morishita et al., 1983). En la literatura, la presencia de labio leporino y de paladar fisurado en los pacientes con SWH se calcula en torno al 25-50% de los casos (Babich et al., 2004; Battaglia et al., 2008; de Aquino et al., 2015; Johnston & Franklin, 2006). Anecdóticamente, también se ha descrito un defecto de la línea media poco común con fisura labial bilateral incompleta y fisura incompleta de paladar en un mismo paciente (de Aquino et al., 2015).

Aunque algunos autores afirmaron que la dentición en el SWH era similar a la de la población general no sindrómica (Paradowska-Stolarz, 2014), esta declaración resultó excepcional, ya que en la literatura hay numerosas descripciones de anomalías dentales asociadas a este síndrome tales como taurodontismo (Babich et al., 2004; Breen, 1998; Johnston & Franklin, 2006), dientes conoides (Battaglia et al., 1999; Dellavia et al., 2011; Kozma et al., 1999), dientes fusionados (Van Kempen & Jongbloet, 1967), erupción retardada (Burgersdijk & Lan Tan, 1978; Dellavia et al., 2011), microdoncia (Roberts et al., 2009) y agenesias/oligodoncia (Babich et al., 2004; Breen, 1998; Burgersdijk & Lan Tan, 1978; Johnston & Franklin, 2006; Kozma et al., 1999).

Otros autores como Nieminen et al. (Nieminen et al., 2003), también han sabido reconocer la presencia y la importancia de las agenesias dentarias y de la oligodoncia en estos pacientes, estudiando para ello las alteraciones en el gen *MSX1*, localizado a 3 Mb proximal a la región crítica para SWH; este gen codifica factores de transcripción que se expresan en el mesénquima dental y que regulan la señalización y las interacciones tisulares durante las primeras etapas del desarrollo del diente. Así, relacionaron la haploinsuficiencia del gen *MSX1* con la hipodoncia, apuntando además que esta condición era más frecuente de lo que se creía hasta la fecha en este colectivo, lo cual podía deberse a la dificultad del diagnóstico radiológico particularmente a edades tempranas. Las agenesias dentarias más frecuentes en orden decreciente son los molares permanentes, los primeros premolares y los incisivos; además, el número de dientes ausentes se ha relacionado con el tamaño de la delección y se ha sugerido que existe una posible relación entre los casos de oligodoncia y la ausencia de otros genes como el *PAX9* (Dellavia et al., 2011). También se ha descartado que la haploinsuficiencia de *MSX1* por si sola esté relacionada con el desarrollo anormal del paladar, las uñas o el pelo, aunque se ha sugerido que puede tener relación con la hipoplasia del esmalte y con el desgaste severo de los dientes por atricción (Nieminen et al., 2003)

Dellavia et al. (Dellavia et al., 2011) describieron las características orales de cinco adultos con SWH que tenían labio/paladar fisurados, oligodoncia y otras anomalías dentales y además realizaron un seguimiento durante varios años de la evolución del estado periodontal de estos pacientes a partir del momento de su ingreso en un centro con un servicio dental integrado; aplicando el índice de placa de Silness-Löe confirmaron que los niveles de inflamación al inicio eran en general severos, mientras que después de instruir a los cuidadores en técnicas de higiene oral y de efectuar limpiezas periódicas cada 3-4 meses, estos índices mejoraron prácticamente en todos los pacientes -menos en uno- hasta niveles mínimos (Dellavia et al., 2011). Paradowska-Stolarz (Paradowska-Stolarz, 2014) relacionó el grado de inflamación gingival de estos pacientes con el grado de discapacidad

intelectual -al condicionar el nivel de higiene oral-, mientras que otros autores lo asociaron con la administración de medicación antiepiléptica (Roberts et al., 2009).

Aunque en el fenotipo característico del SWH se incluye la micrognatia, hay casos descritos en la literatura de relaciones esqueléticas intermaxilares de clase III de Angle, por lo que se descartó que la micrognatia fuera un hallazgo presente en todos los pacientes (Burgersdijk & Lan Tan, 1978; Dellavia et al., 2011; Johnston & Franklin, 2006). Esta y otras características anatómicas se suman a problemas en la funcionalidad oral como una succión pobre, mala coordinación en la masticación y reflujo gastroesofágico (Battaglia et al., 2001; Johnston & Franklin, 2006).

Con respecto al manejo odontológico de estos pacientes, aunque algunos autores han sugerido que los problemas dentales en el colectivo SWH pueden tratarse de forma convencional (Battaglia et al., 2008), la discapacidad intelectual pueda conllevar un grado pobre de colaboración en el gabinete dental. En este sentido, en ocasiones se ha recurrido a la sedación farmacológica o incluso a la anestesia general tanto para realizar tratamientos odontológicos como incluso para efectuar procedimientos meramente exploratorios (Babich et al., 2004; Roberts et al., 2009), si bien se ha advertido del riesgo de los pacientes con SWH a desarrollar una hipertermia maligna cuando se recurre a la anestesia general (Babich et al., 2004). Hay que destacar que también hay casos descritos en los que la tolerancia al entorno del gabinete dental fue mejorando a medida que se proporcionaban instrucciones de higiene oral a los cuidadores y se efectuaban sesiones periódicas de limpiezas profesionales (Dellavia et al., 2011). Debido a la elevada prevalencia de agenesias dentarias, hay que subrayar la importancia de la realización de radiografías para su diagnóstico, particularmente de ortopantomografías, siempre y cuando el grado de colaboración del paciente lo permita (Babich et al., 2004).

Muchos autores han confirmado la importancia de entrenar a los pacientes y a sus cuidadores en la mejora de los hábitos de higiene oral (Johnston & Franklin, 2006; Roberts et al., 2009), ya que reconocen que al mejorar el estado de salud oral esto repercute directamente en una mejora de su calidad de vida (Dellavia et al., 2011).

# 2.

## Justificación y objetivos

---



## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El SWH es una cromosomopatía poco frecuente que se describió hace relativamente pocas décadas, con una presentación generalmente dramática marcada por una epilepsia que puede ser refractaria, discapacidad intelectual, retraso psicomotor y un fenotipo craneofacial peculiar.

Aunque se caracteriza por una deleción distal del brazo corto del cromosoma 4, se considera un síndrome de genes contiguos, con numerosos genes candidatos, variantes genóticas poco frecuentes y correlaciones genotipo-fenotipo desconocidas hasta la fecha.

La descripción de las manifestaciones orales se fundamenta en los hallazgos de casos clínicos aislados y de un número muy limitado de series de casos, lo que probablemente explica por qué estos hallazgos no se han incluido entre las manifestaciones nucleares del síndrome.

En consecuencia, los principales objetivos que se plantean en este trabajo son los siguientes:

- Describir y analizar la prevalencia de las manifestaciones orales de los pacientes con SWH en el contexto fenotípico del síndrome.
- Determinar si existen relaciones entre los hallazgos orales y determinadas alteraciones anatómicas, hallazgos clínicos/comorbilidades, anomalías del desarrollo o con las características de la epilepsia.
- Dado que las agenesias dentarias pueden tener una base genética, se intentará establecer una correlación fenotipo-genotipo en los pacientes con oligodoncia.
- Argumentar el papel del odontólogo en el abordaje de los pacientes con SWH y proporcionar directrices para su manejo en el gabinete dental.



# 3.

## Pacientes y métodos

---



## 3. PACIENTES Y MÉTODOS

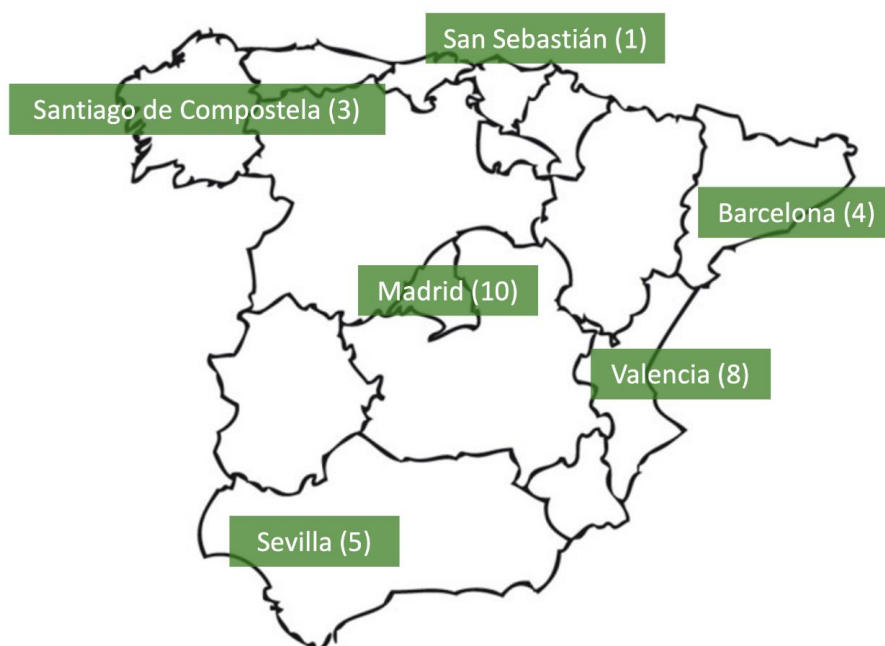
### 3.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Este estudio se desarrolló dentro del marco de colaboración establecido entre la Universidad de Santiago de Compostela (USC) y la Asociación Española del Síndrome de Wolf-Hirschhorn (AESWH), que fue la que difundió el proyecto entre sus asociados a nivel nacional. Para favorecer la participación de la población diana en términos de cobertura geográfica, se estableció una red de 6 centros de referencia (Figura 4): Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla coordinado por el Dr. Guillermo Machuca Portillo, Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid por el Dr. Joaquín de Nova García, Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia por el Dr. Javier Silvestre Rangil, Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona por la Dra. Isabel Maura Solivellas, Hospital Quirón de Donostia por el Dr. José Cruz Ruiz Villandiego y la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela por el Dr. Jacobo Limeres Posse, desde dónde se coordinó el proyecto. Esta relación de centros de referencia se distribuyó entre las familias de pacientes asociados a la AESWH, que les instó a participar en el estudio que se llevó a cabo entre los años 2018 y 2019.

Los criterios de inclusión aplicados para seleccionar a los participantes fueron:

- Diagnóstico de SWH confirmado genéticamente
- Acudir voluntariamente a alguno de los centros colaboradores del proyecto
- Firmar un consentimiento específico (bien el paciente o bien sus tutores legales)
- Mantener un mínimo grado de colaboración que permitiese la exploración oral

No se aplicaron criterios de exclusión específicos (salvo el incumplimiento de alguno de los requisitos de inclusión) y no se establecieron limitaciones en relación al sexo o a la edad de los participantes.



Entre paréntesis se representa el número de pacientes atendidos en cada centro

Figura 4. Distribución geográfica de los centros de referencia en los que se efectuaron las exploraciones a los participantes del estudio (n=31)

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (2008) y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario de La Paz, Madrid, España (PI-3569) incluido en el Anexo I.

### 3.2. ESTUDIO GENÉTICO

Los datos referentes al diagnóstico genético se obtuvieron gracias a la colaboración con el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Bajo la dirección del Dr. Julián Nevado, responsable del Área de Genómica Estructural y Funcional del INGEMM, se realizó el análisis genético de todos los pacientes de la AESWH.

- **Panel de polimorfismos de nucleótido simple (*single nucleotide polymorphism*; SNP)**

El ADN se cuantificó utilizando el kit Quant-iT PicoGreen (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, EE. UU.). En el INGEMM se realizó el escaneo de todo el genoma con 850.000 marcadores de SNPs utilizando Illumina CytoSNP-850k Bead Chip de acuerdo con las especificaciones del fabricante (Illumina, San Diego, CA, EE. UU.). Las

puntuaciones *GenCall* menores a 0,15 obtenidas en cualquier locus para no se consideraron. Los datos de las imágenes se analizaron utilizando la herramienta Chromosome Viewer dentro del Genome Studio (Illumina, San Diego CA, EE. UU.). La métrica empleada fue la relación logR, que es la relación log (base 2) del valor R normalizado observado para un SNP dividido por el valor R normalizado esperado (según las especificaciones del fabricante). Además, se aplicó el análisis de frecuencia de alelos a todos los SNP y las posiciones genómicas se basaron en GRCh37. Se determinó el tamaño de la delección y, en los casos en que esta se asoció con duplicación, también el tamaño de la duplicación.

- **Panel de amplificación de sondas tras ligación múltiple (*multiplex ligation-dependent probe amplification*; MLPA)**

El kit p096 de MLPA se utilizó para determinar delecciones o duplicaciones en la región 4p16.3. Las reacciones se realizaron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (MRC Holland, Amsterdam, Países Bajos). Los productos se analizaron utilizando un analizador de secuencias de fragmentos ABI 3730XL (Applied Biosystems, Foster City, California, EE. UU.) con 500 Liz, un patrón de tamaño diseñado para medir fragmentos de ADN en el intervalo de 35 a 500 nucleótidos. El análisis de datos se realizó con el programa Coffalyser (MRC, Ámsterdam, Países Bajos).

### 3.3. EXPLORACIÓN MÉDICA

Las manifestaciones clínicas extraorales y el grado de desarrollo psicomotor de los pacientes involucrados, se obtuvieron con la colaboración de la Dra. Blanco Lago, neuropediatra del Hospital Universitario Central de Asturias, que había recopilado esta información mediante formularios específicos remitidos a las familias de los participantes y que posteriormente corroboró con los informes de sus respectivos neuropediatras (Blanco-Lago, 2016; Blanco-Lago et al., 2013, 2017).

Las manifestaciones clínicas escrutadas se especifican en la Tabla 1 y fueron básicamente las siguientes:

- Datos de crecimiento
  - Semanas de gestación
  - Peso medio en gramos

- Talla media en centímetros
- Perímetro craneal en centímetros
- Fallo de medro. *Retraso en el aumento de peso y en el crecimiento físico, que puede ocasionar retrasos en el desarrollo y en la maduración.*
- Problemas de crecimiento y ganancia ponderal
  - Toma de suplementos o fórmulas hipercalóricas
  - Alimentación mediante sonda nasogástrica
  - Alimentación mediante gastrostomía endoscópica percutánea (PEG)
- Patología oftalmológica
  - Cataratas
  - Alteraciones retinianas
  - Estrabismo
  - Defectos de refracción (miopía, hipermetropía, astigmatismo o presbicia)
  - Defectos de drenaje del conducto lagrimonasal (generalmente de naturaleza obstructiva)
- Patología otorrinolaringológica
  - Hipoacusia
  - Defectos de línea media, como paladar y/o labio fisurados
- Patología cardiológica
  - Comunicaciones interauriculares
  - Insuficiencia cardíaca
  - Estenosis valvulares
- Patología nefro-urológica
  - Dilataciones pielocaliciales (generalmente de naturaleza obstructiva)
  - Reflujo vesicoureteral

- Criptorquidia
- Hipospadias
- Malformaciones congénitas del SNC
  - Valoración de los resultados de la resonancia magnética nuclear craneal
- Elevada susceptibilidad a infecciones
  - Otorrinolaringológicas
  - Respiratorias
- Epilepsia
  - Edad de comienzo
  - Antecedentes de crisis febriles
  - Antecedentes de crisis no febriles
  - Tipos de crisis
  - Antecedentes de estatus epilépticos
  - Número de estatus epilépticos
  - Número de ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)
  - Número de fármacos antiepilépticos empleados
  - Tipo de fármacos antiepilépticos empleados
  - Administración de monoterapia en el momento actual
  - Grado de control de las crisis
- Tratamiento farmacológico
  - Antiepilépticos
  - Neurolépticos/psicolépticos
  - Combinaciones de los anteriores
  - Otra medicación

El nivel de desarrollo psicomotor se evaluó mediante un formulario específico acerca de la presencia o ausencia de:

- Sostén cefálico
- Sedestación pasiva
- Sedestación activa
- Deambulación con apoyos
- Deambulación libre
- Alimentación autónoma
- Control de esfínteres
- Interés por el entorno
- Comunicación no verbal
- Emisión de palabras sueltas sin llegar a configurar frases
- Capacidad para emitir frases cortas

Mediante la recogida de estos datos y la valoración de los informes médicos de cada paciente, se clasificaron en:

- Retraso del desarrollo psicomotor con afectación “moderada”, cuando alcanzaba al menos la mitad de los ítems psicomotores esperados para su edad
- Retraso del desarrollo psicomotor con afectación “grave”, cuando alcanzaba menos de la mitad de los ítems psicomotores esperados para su edad

Tabla 1. Variables genéticas, anatómicas, hallazgos clínicos, anomalías del desarrollo y variables de epilepsia analizadas en el grupo de estudio. Tabla modificada de (Limeres et al., 2020)

TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE	VALORACIÓN
<b>Variables genéticas</b>	Tamaño de la deleción	Megabases
	Tamaño de la duplicación	Megabases
<b>Anatómicas</b>	Sexo	Mujer/Hombre
	Semanas de gestación	Semanas
	Peso al nacer	Gramos
	Talla al nacer	Centímetros
	Perímetro craneal al nacer	Centímetros
	Fallo de medro	Sí/No
<b>Hallazgos clínicos/comorbilidades</b>	Cardiopatías	Sí/No
	Nefro-uropatías	Sí/No
	Manifestaciones oftalmológicas	Sí/No
	Manifestaciones otorrinolaringológicas	Sí/No
	Infecciones respiratorias de repetición	Sí/No
	Malformaciones del SNC	Sí/No
	Portador de gastrostomía	Sí/No
	Otros antecedentes quirúrgicos	Escala arbitraria (0-4)
<b>Anomalías del desarrollo</b>	Sostén cefálico	Sí/No
	Sedestación activa	Sí/No
	Deambulación con apoyo	Sí/No
	Deambulación independiente	Sí/No
	Autonomía para la alimentación	Sí/No
	Control de esfínteres	Sí/No
	Interacciona con el entorno	Sí/No
	Comunicación gestual/pictogramas	Sí/No
	Emite palabras sueltas	Sí/No
	Emite frases sencillas	Sí/No
	Retraso motor	Escala arbitraria (0-6)
	Retraso cognitivo	Escala arbitraria (0-5)
	Nivel de desarrollo psico-motor	Escala numérica de Haizea-Llevant*
	Retraso psico-motor	Nivel de desarrollo ajustado por edad
Comorbilidades que afectan al desarrollo	Escala numérica	
<b>Variables de la epilepsia</b>	Diagnóstico de epilepsia	Sí/No
	Edad de aparición	Meses
	Crisis desencadenadas por fiebre	Sí/No
	Crisis no desencadenadas por fiebre	Sí/No
	Estatus epiléptico	Sí/No
	Ingresos en cuidados intensivos por estatus epiléptico	Sí/No
	Crisis tónico-clónicas generalizadas	Sí/No
	Crisis mioclónicas	Sí/No
	Crisis parciales	Sí/No
	Crisis de ausencias atípicas	Sí/No
	Espasmos	Sí/No
	Crisis tónicas	Sí/No
	Consumo de FAES	Sí/No
	Consumo FAES en monoterapia	Sí/No
	Número total de FAES que ha ensayado	Escala arbitraria (0-5)
	Número máximo de FAES consumidos simultáneamente	Escala arbitraria (0-3)
	Control de crisis	Escala arbitraria en meses desde la última crisis (0-6)
	Valoración global del paciente	Escala numérica**

\*Anónimo. Estudio Haizea-Llevant. Vitoria: Servicio Central de Publicaciones. Gobierno Vasco eds.; 1991; FAES: fármacos antiepilépticos; \*\* Sumatorio de 4 variables de epilepsia, comorbilidades, nivel de desarrollo y retraso psicomotor

### 3.4. EXPLORACIÓN ODONTOLÓGICA

Con el objetivo de que la recogida de la información obtenida en la exploraciones odontológicas fuese uniforme, se diseñó una ficha de registro estandarizada, que se discutió en las reuniones de calibración mantenidas con los coordinadores de los distintos centros participantes, y que se adjunta en el Anexo III. De esta manera, además de homogeneizar el registro de la historia odontológica, se consensó un protocolo de exploración clínica y radiológica acorde a la idiosincrasia del colectivo SWH y a los recursos de los centros de referencia implicados. Además de datos demográficos como el código de identificación personal, lugar y centro de procedencia, sexo y fecha de nacimiento, se recogieron consentimientos informados específicos en referencia a la conformidad de las familias con el empleo de los resultados obtenidos en el estudio. Todas las fichas de exploración, una vez cumplimentadas, se enviaron a la Unidad de Odontología para Personas con Necesidades Especiales de la USC, donde se centralizó el análisis de los datos obtenidos en los 6 centros de referencia en los que se realizaron las exploraciones.

Las variables recogidas en el marco de la exploración odontológica se distribuyeron en los siguientes apartados (Anexo III):

- ❖ Exploración de tejidos orales y periorales
- ❖ Exploración dental (odontograma y anomalías dentarias)
- ❖ Examen periodontal básico (EPB)
- ❖ Diagnóstico oclusal
- ❖ Registro de parafunciones y/o hábitos nocivos
- ❖ Realización de técnicas de imagen mediante fotografías y pruebas radiológicas en dos o tres dimensiones
- ❖ Determinación del grado de colaboración

#### 3.4.1. Exploración de tejidos blandos orales y periorales

Se efectuó con la finalidad de detectar posibles anomalías dimensionales, morfológicas o funcionales en los tejidos blandos del aparato estomatognático, como:

- Comisuras labiales invertidas
- Labio y/o paladar fisurado
- Alteraciones de la lengua (Núñez-Martínez et al., 2016)
  - Macroglosia
  - Microglosia
- Anomalías de las glándulas salivales
- Alteraciones de los ganglios cervicales
- Desórdenes de la articulación temporomandibular (ATM)
  - Apertura bucal limitada
  - Desviación lateral mandibular
  - Ruidos articulares

### 3.4.2. Exploración dental

- Odontograma. *Un esquema gráfico en el que se representa el estado de los dientes de forma individualizada.*
  - Ausencias dentales. *Por agenesia o edentulismo.*
  - Caries
  - Tinciones. *Discromías.*
  - Hipoplasias. *Defecto estructural que compromete la morfología, el color y la translucidez del diente (Ramírez-Barrantes, 2019).*
  - Fracturas
  - Reabsorciones patológicas. *Las que no se corresponden con el proceso fisiológico de rizólisis de los dientes temporales.*
  - Atrición. *Desgaste dentario generalmente por contacto oclusal.*
  - Erosión. *Pérdida de la superficie dental por la acción de agentes físicos no mecánicos -como la radiación- o químicos no bacterianos -como los alimentos ácidos-.*

- Abfracción. *Pérdida del tejido dentario por fuerzas biomecánicas como la masticación.*
- Abrasión. *Desgaste del tejido dentario por contacto con sustancias abrasivas o por cepillado vigoroso.*
- Restos radiculares
- Obturaciones
- Selladores
- Endodoncias
- Anomalías de tamaño (Proffit et al., 2014)
  - Microdoncia
  - Macrodoncia
- Anomalías morfológicas. *Producidas durante la fase de diferenciación morfológica del desarrollo.*
  - Dientes fusionados. *Unión embriológica o en fases preeruptivas de dos o más gérmenes dentarios adyacentes por medio de dentina con el resultado de un diente único* (Iglesia-Puig et al., 2005).
  - Dientes geminados. *Un único germen dentario que intenta dividirse, resultando en un diente con una única raíz y una gran corona bífida* (Iglesia-Puig et al., 2005).
  - Dientes conoides. *Dientes rudimentarios, pequeños y de morfología cónica* (Roig & Morelló, 2006).
- Anomalías de erupción
  - Erupción normal. *La cronología de la erupción dentaria se corresponde con la edad cronológica del paciente* (Arriagada, 2022).
  - Erupción retrasada. *La cronología de la dentición está atrasada con respecto a la edad cronológica del paciente* (Arriagada, 2022).
  - Erupción ectópica. *Un diente permanente provoca la reabsorción de un diente temporal que no es aquel al que supuestamente reemplaza, o bien reabsorbe un diente permanente o temporal adyacente* (Proffit et al., 2014).

- Dientes incluidos. *Diente permanente que no ha erupcionado y que se encuentra parcial o totalmente cubierto por tejido óseo, manteniendo la integridad del saco pericoronario fisiológico* (Rodríguez et al., 2019).
- Anomalías de número
  - Dientes supernumerarios. *Presencia de dientes adicionales a la fórmula dentaria normal* (Alves et al., 2011).
  - Agenesias. *Ausencia congénita de dientes debido a alteraciones producidas durante las etapas iniciales de su formación -fundamentalmente en la fase de proliferación-* (Proffit et al., 2014).

### 3.4.3. Examen periodontal básico

Se realizó un examen periodontal básico (EPB) en los pacientes mayores de 6 años y menores de 18 años, siguiendo las recomendaciones de la *British Society of Periodontology* y de la *British Society of Paediatric Dentistry* (Clerehugh & Kindelan, 2021; The British Society of Periodontology, 2019). Para ello, se registró en cada sextante el código con la peor puntuación (rango de 0 a 4) obtenida en el sondaje de todos los dientes, excluyendo los terceros molares.

- Código 0: profundidad de sondaje menor o igual a 4 mm
- Código 1: profundidad de sondaje menor o igual a 4 mm y presencia de sangrado
- Código 2: profundidad de sondaje menor o igual a 4 mm, presencia de sangrado y de cálculo
- Código 3: profundidad de sondaje 4-6 mm
- Código 4: profundidad de sondaje mayor de 6 mm

En pacientes de 7 a 11 años solo se registraron los códigos 0, 1 y 2, para evitar el sesgo de profundidad de sondaje derivado del recambio dental.

### 3.4.4. Diagnóstico oclusal

El análisis oclusal consiste en el registro de la relación entre los dientes maxilares y mandibulares cuando se encuentran en contacto funcional.

- Relación antero-posterior
  - Clase molar de Angle I. *La cúspide mesio-vestibular del primer molar superior permanente, ocluye en el surco mesio-vestibular del primer molar inferior permanente (relaciones molares normales). Existe un crecimiento mandibular anterior equilibrado (Proffit et al., 2014).*
  - Clase molar de Angle II. *Los molares inferiores se sitúan en posición distal a los superiores. El crecimiento mandibular es en dirección postero-inferior (Proffit et al., 2014).*
  - Clase molar de Angle III. *Los molares inferiores están mesializados con respecto a los superiores. El crecimiento mandibular es desproporcionado (Proffit et al., 2014).*
  - Resalte. *Las crestas de las cúspides incisales de los dientes superiores se proyectan horizontalmente hacia vestibular más allá de las crestas de los dientes inferiores, cuando contactan los molares (Abeleira et al., 2016).*
  - Mordida cruzada anterior. *Al ocluir, uno o más dientes antero-superiores contactan con la cara lingual de los antero-inferiores (Ruiz-López & Sáez-Espínola, 2015).*
  
- Relación transversal
  - Normoclusión. *La posición y la forma de colocación de los dientes son armónicas (Bustamante et al., 2012).*
  - Mordida cruzada. *Los dientes postero-superiores del lado derecho, del izquierdo o de ambos, están lingualizados con respecto a los inferiores (Proffit et al., 2014).*
  - Mordida en tijera. *Los dientes postero-inferiores están lingualizados con respecto a los superiores (Arriagada, 2022)*
  - Paladar ojival
  
- Relación vertical
  - Normoclusión. *La posición y la forma de colocación de los dientes es armónica (Bustamante et al., 2012).*

- Sobremordida. *Superposición vertical de los incisivos mayor de 2 mm* (Proffit et al., 2014).
- Mordida abierta. *Maloclusión caracterizada por la falta de superposición vertical entre la dentición maxilar y la mandibular* (Abeleira et al., 2016).

### 3.4.5. Registro de parafunciones y hábitos nocivos

Las parafunciones orales se definen como un conjunto de patrones de comportamiento de carácter involuntario y repetitivo, que no cumplen ninguna de las funciones reconocidas del sistema estomatognático y que pueden ser potencialmente perjudiciales, como:

- Bruxismo. *Una parafunción diurna y/o nocturna, que se caracteriza por el apretamiento y/o el rechinar de los dientes* (Lavigne et al., 2008).
- Succión no nutritiva de dedos u objetos
- Mordisqueo de mucosas u objetos

Los investigadores también registraron problemas relacionados con la alimentación, como:

- Intolerancia a las texturas sólidas
- Alimentación por sonda nasogástrica
- Ser portadores de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG)

### 3.4.6. Técnicas de imagen

Como la presencia de agenesias dentarias, dientes supernumerarios retenidos, dientes incluidos y anomalías morfológicas como el taurodontismo son únicamente visibles mediante la realización de pruebas radiológicas, se planteó realizar ortopantomografías a todos los participantes mayores de 6 años. En aquellos casos con malformaciones del macizo maxilofacial, o con historial o sospecha de fisura palatina, se solicitó la realización de una Tomografía Computerizada de Haz Cónico (CBCT). En los casos en los que resultó factible, también se realizaron fotografías extraorales (frente y perfiles) e intraorales.

### 3.4.7. Determinación del grado de colaboración

Posteriormente, se registró el grado de colaboración individual de cada paciente, en base a la dificultad del manejo conductual observado durante la realización del examen oral. Para ello, se especificó el número de personas -incluyendo al odontólogo- necesarias para cumplimentar la exploración odontológica, clasificando a cada paciente en una de las siguientes categorías:

- Código 0: No se necesita restricción física o muy leve (2 personas)
- Código 1: Se necesita restricción física moderada (3 personas)
- Código 2: Se necesita restricción física severa (más de 3 personas)
- Código 3: Imposible de explorar

### 3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos mediante las exploraciones orales y se investigó si existían correlaciones de estas variables odontológicas entre sí. Para conformar el fenotipo de la enfermedad, se determinó si existían correlaciones significativas entre las variables odontológicas más prevalentes (agenesias, oligodoncias, clase II/micrognatia, mordida cruzada) y las variables anatómicas, las particularidades clínicas/comorbilidades, las anomalías del desarrollo o las características de la epilepsia. Por último, para determinar la correlación fenotipo-genotipo, se investigó si existían correlaciones significativas entre las variables odontológicas más prevalentes (agenesias, oligodoncias, clase II/micrognatia, mordida cruzada) y las variables genéticas.

Para estudiar la asociación entre dos variables categóricas nominales (variable cualitativa que expresa con nombre una cualidad no necesariamente ordenable) utilizamos el test de Chi-cuadrado. Este test ofrece únicamente un p-valor aproximado, al que se aplica un factor de corrección.

Para estudiar la asociación entre dos variables categóricas (variables que pueden tomar un número limitado y generalmente fijo de valores posibles, que pueden ser ordenados jerárquicamente) se aplicó el test exacto de Fisher. Si el p-valor < 0,05 hay suficiente evidencia para decir que las variables son dependientes y se rechaza la hipótesis nula.

Para determinar la magnitud de la asociación entre dos variables categóricas se aplicó el coeficiente V de Cramér (CVC), una corrección que se aplica al coeficiente Chi-cuadrado. El CVC permite obtener un índice con un valor mínimo de 0, que indica que las variables no están asociadas entre sí, y un valor máximo 1, que indica que existe una asociación muy robusta entre las variables categóricas. Se consideró que la asociación entre las variables era débil si  $|V| \leq 0,25$ , moderada si  $0,25 < |V| < 0,70$ , y fuerte si  $|V| \geq 0,70$ .

Para cuantificar la correlación entre una variable dicotómica y una variable continua se utilizó el coeficiente de correlación biserial-puntual (CC), una derivación del coeficiente de correlación de Pearson. El CC permite obtener un índice con un valor mínimo de -1, que indica que la correlación es fuerte pero negativa, y un valor máximo 1, que indica que existe una asociación fuerte y positiva entre las variables analizadas. Se consideró que la asociación entre las variables era débil si  $|r| < 0,30$ , moderada si  $0,30 \geq |r| \leq 0,70$  y fuerte si  $|r| > 0,70$ . Solo se consideraron estadísticamente significativas las correlaciones en las que se rechazó la hipótesis nula en el test de independencia ( $p\text{-valor} < 0,05$ ) y con un grado de asociación fuerte (CVC o CC  $> 0,70$ ).



# 4.

## Resultados

---



## 4. RESULTADOS

### 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Se exploraron un total de 31 individuos diagnosticados de SWH, lo que representaba el 68,9% de todos los miembros de la AESWH. De ellos 21 eran chicas (67,7%) y 10 chicos (32,2%), con una edad media de  $9,5 \pm 3,6$  años y un rango de 2,2-20,7 años. Los datos referentes a la exploración clínica y radiológica se detallan en los siguientes apartados.

### 4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LOS RESULTADOS

#### 4.2.1. Resultados del estudio genético

En 16 pacientes de la serie se detectaron deleciones terminales y los 15 restantes tenían duplicaciones adicionales (duplicaciones 8p y 11p). El tamaño medio de las deleciones fue de  $8,6 \pm 6,1$  Mb (rango 1,9-23,5 Mb) y el de las duplicaciones  $2,3 \pm 3,6$  Mb (rango 0-15,0). Los resultados del estudio genético y su prevalencia se detallan en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Análisis genético de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31)

Tipo de alteración genética		Número de casos
Deleciones	Deleciones simples terminales 4p-	16 (51,60%)
	Delección simple terminal 4p- con duplicación terminal adicional en otro cromosoma*	13 (41,95%)
	Delección terminal 4p- y reagrupamientos genómicos (sobre todo duplicaciones)	2 (6,45%)
Deleciones intersticiales		0 (0%)

\* Originadas por translocaciones no balanceadas *de novo* o adquiridas

Tabla 3. Tamaño de las deleciones y de los reordenamientos 4p en el grupo de estudio (n= 31)

N (31)	Tamaño deleción 4p (Mb)	Reordena. extra CHR (Banda/Tipo)	Tamaño reordena. extra (Mb)	Segundo reordena. extra (Mb)	Tamaño segundo reordena. extra (Mb)
1	15,10	-	-	-	-
2	3,45	-	-	-	-
3	8,67	8p23,3-23,1/dup	6,7	-	-
4	22,90	-	-	-	-
5	2,50	-	-	-	-
6	3,30	8p23,3-23,1/dup	6,6	-	-
7	6,20	-	-	-	-
8	9,80	-	-	-	-
9	1,99	11p15,5-15,4/dup	3,5	-	-
10	14,80	-	-	-	-
11	3,20	20p13/dup	1,35	-	-
12	3,19	20p13/dup	1,37	-	-
13	6,84	-	-	-	-
14	23,50	8p23,3-23,1/dup	7,37	-	-
15	8,80	8p23,3-23,1/dup	6,5	-	-
16	9,40	8p23,3-23,1/dup	7	-	-
17	2,01	-	-	-	-
18	5,95	-	-	-	-
19	22,00	-	-	-	-
20	15,80	1q42,3-q44/dup	15,04	-	-
21	10,98	-	-	-	-
22	9,85	-	-	-	-
23	3,94	12p13,31-13,33/dup	8,39	-	-
24	4,90	22q13,3/dup	2,1	-	-
25	4,90	11p15,5/dup	0,5	-	-
26	2,38	14q11,2/dup	1	14q32,33/dup	0,187
27	6,52	5q21,1/dup	0,85	-	-
28	13,06	-	-	-	-
29	7,49	-	-	-	-
30	10,73	10q26,3/dup	3,55	-	-
31	2,99	-	-	-	-

\*dup=duplicación; reordena.: reordenamiento

#### 4.2.2. Resultados de la exploración médica

- Variables demográficas y anatómicas

La gestación media fue de  $30,8 \pm 3,3$  semanas (rango 23-39 semanas). El peso medio al nacer fue de  $1865,0 \pm 527,8$  gr (rango 800-3440 gr), la talla media  $43,3 \pm 3,9$  cm (rango 34-52 cm), y el perímetro craneal medio  $36,7 \pm 2,5$  cm (rango 30-41 cm). En 22 pacientes (71,0%) se detectó fallo de medro. Todas las características anatómicas y su prevalencia, se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Características demográficas y anatómicas de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31)

Variables demográficas y anatómicas		
Sexo	Femenino	n= 21 (67,7%)
	Masculino	n= 10 (32,3%)
Edad media (años)		$9,5 \pm 3,6$ (rango 2,2-20,7)
Semanas de gestación		$30,8 \pm 3,3$ (rango 23-39)
Peso medio (gr)*		$1865 \pm 527,8$ (rango 800-3440)
Talla media (cm)*		$43,3 \pm 3,9$ (rango 34-52)
Perímetro craneal medio (cm)*		$36,7 \pm 2,5$ (rango 30-41)
Fallo de medro		n= 22 (71,0%)

\* Al nacimiento

- Hallazgos clínicos y comorbilidades

Las comorbilidades más frecuentes correspondieron a manifestaciones oftalmológicas (19 pacientes), alteraciones nefro-urológicas (18 pacientes), malformaciones del sistema nervioso central (15 pacientes) y complicaciones otorrinolaringológicas (15 pacientes). Estos hallazgos clínicos y sus porcentajes pueden verse en la Tabla 5.

Tabla 5. Hallazgos clínicos/comorbilidades de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31)

Comorbilidades	
Manifestaciones oftalmológicas	n= 19 (61,3%)
Alteraciones nefro-urológicas	n= 18 (58,1%)
Malformaciones del sistema nervioso central	n= 15 (48,4%)
Complicaciones otorrinolaringológicas	n= 15 (48,4%)
Infecciones respiratorias de repetición	n= 14 (45,2%)
Cardiopatías congénitas	n= 13 (41,9%)
Portador de gastrostomía	n= 3 (9,7%)
Otros antecedentes quirúrgicos	n= 21 (67,7%)

Se constató que 5 pacientes no toleraban la ingesta de sólidos: dos se alimentaban por sonda nasogástrica y tres mediante una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG)

Con relación al tratamiento farmacológico, al menos el 78% de los pacientes del estudio consumían regularmente algún tipo de medicación, siendo particularmente frecuentes las combinaciones de antiepilépticos y psicofármacos (43% de los casos).

- Anomalías del desarrollo

Se constató que 30 pacientes tenían sostén cefálico y 28 interactuaban con el entorno, mientras que en el extremo opuesto en términos de frecuencia, solo 6 se alimentaban de forma autónoma y 4 emitían frases sencillas. El nivel medio de desarrollo psicomotor fue de  $139,1 \pm 47,8$  (rango 36-230), el retraso psicomotor medio ajustado por la edad fue de  $18,4 \pm 10,1$  (rango 1-33) y el número medio de comorbilidades que afectaban al desarrollo fue de  $6,8 \pm 3,1$  (rango 1-13). En la Tabla 6 se detallan las anomalías del desarrollo y su prevalencia en el grupo de estudio.

**Tabla 6. Anomalías del desarrollo en los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31)**

Anomalías del desarrollo	
Sostén cefálico	n= 30 (96,8%)
Sedestación activa	n= 21 (67,7%)
Deambulación con apoyo	n=20 (64,5%)
Deambulación independiente	n= 11 (35,5%)
Autonomía para la alimentación	n= 6 (19,4%)
Control de esfínteres	n= 25 (80,6%)
Interacciona con el entorno	n= 28 (90,3%)
Comunicación gestual/pictogramas	n= 19 (61,3%)
Emite palabras sueltas	n= 10 (32,3%)
Emite frases sencillas	n= 4 (12,9%)

- Variables de la epilepsia

Todos los pacientes de la serie menos uno tenían un diagnóstico de epilepsia (96,8%), cuya edad media de aparición fue de  $9,9 \pm 5,0$  meses (rango 0-24 meses). En 22 pacientes las crisis estaban asociadas con fiebre y 14 pacientes habían tenido al menos un estatus epiléptico. Las formas más comunes de presentación de la epilepsia fueron las crisis tónico-clónicas generalizadas (21 pacientes). Un total de 26 pacientes tomaban fármacos antiepilépticos, siendo el ácido valproico y el levetiracetam los fármacos más empleados (51,6% y 45,1% de los pacientes, respectivamente). Estas características de la epilepsia y su prevalencia se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7. Características de la epilepsia en los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31)

Características de la epilepsia	
Crisis desencadenadas por fiebre	n= 22 (71,0%)
Crisis no desencadenadas por fiebre	n= 18 (58,1%)
Estatus epiléptico	n= 14 (45,2%)
	episodios= 3,8±11,0 (rango 0-55)
Ingresos en cuidados intensivos por estatus epiléptico	n=11 (35,5%)
Crisis tónico-clónicas	n= 21 (67,7%)
Ausencias atípicas	n= 17 (54,8%)
Periodo libre de crisis ≥ 2 años	n= 12 (38,7%)
Consumo de FAES	n= 26 (83,9%)
Consumo de FAES en monoterapia	n= 17 (54,8%)

FAES: fármacos antiepilépticos

#### 4.2.3. Resultados de la exploración odontológica

- Exploración de tejidos blandos orales y periorales

En 20 pacientes se observó algún tipo de anomalía en los tejidos blandos orales y/o periorales, siendo la más común la presencia de comisuras labiales invertidas, característica que forma parte de la ya comentada facies “en casco de guerrero griego”, que se confirmó en 10 pacientes de la serie (32,3%). Otros hallazgos menos prevalentes fueron los frenillos hipertróficos, el labio y/o el paladar fisurados (Figura 5) y el paladar con morfología ojival.



Figura 5. Fisura palatina completa corregida quirúrgicamente en una paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn (imagen utilizada con el consentimiento del tutor legal)

No se registraron variantes anatómicas ni anomalías patológicas en las mejillas, en el suelo de la boca, en las glándulas salivales ni en los ganglios linfáticos cervicales.

En 7 pacientes (23%) se detectaron alteraciones de la ATM, particularmente limitación de la apertura bucal (5 casos), desviación mandibular en los movimientos de apertura (5 casos) y ruido articular (3 casos).

- Exploración dental

Según el criterio de los examinadores, 23 de los pacientes explorados presentaban retraso en la erupción dentaria, mientras que no hubo ningún caso de erupción adelantada.

El hallazgo más prevalente fue la atrición dental, presumiblemente secundaria a bruxismo, que se diagnosticó en 20 casos, mientras que solo 7 pacientes tenían caries.

También se observaron alteraciones del tamaño dental, particularmente microdoncia - diagnosticada en 8 pacientes-, mientras que no se registró ningún caso de macrodoncia.

Se encontraron alteraciones de la morfología dentaria en al menos 15 individuos del grupo de estudio, siendo las más comunes los dientes conoides (8 pacientes) (Figura 6) y los dientes bigeminados o fusionados (4 pacientes).



Figura 6. Incisivos laterales inferiores conoides en un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn (imagen utilizada con el consentimiento del tutor legal)

Se intentó realizar un examen periodontal básico a los 21 pacientes mayores de 6 años de la serie, que finalmente pudo completarse en 17 (Figuras 7 y 8). Tan solo en 3 de ellos (17,7%) se registraron códigos 0 en la totalidad de los sextantes, 9 (52,9%) presentaron al menos un código 1 y en los 5 restantes (29,4%) se confirmó un código 2 en al menos un sextante. No hubo ningún paciente evaluado periodontalmente en el que se registrasen códigos 3 o 4.



Figura 7. Agrandamiento gingival secundario a fármacos antiepilépticos en una paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn (imagen utilizada con el consentimiento del tutor legal)



Figura 8. Acúmulo de cálculo dental en un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn alimentado por sonda nasogástrica (imagen utilizada con el consentimiento del tutor legal)

Las manifestaciones orales más relevantes detectadas en los pacientes del grupo de estudio y sus respectivas prevalencias se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8. Manifestaciones orales clínicas del síndrome de Wolf Hirschhorn (n= 31)**

Anomalías dentales		Anomalías de los tejidos blandos	
Erupción retrasada	23 (74,1%)	Comisuras labiales invertidas	10 (32,3%)
Microdoncia	8 (25,8%)		
Dientes conoides	8 (25,8%)	Frenillos anómalos	4 (12,9%)
Dientes fusionados	4 (12,9%)		
Caries	7 (22,5%)	Paladar o labio fisurados	5 (16,1%)
Atrición	20 (64,5%)		
Hipoplasia	3 (9,6%)	Paladar ojival	5 (16,1%)
Fracturas	1 (3,2%)		

- Examen oclusal

Las dificultades de manejo conductual de algunos pacientes determinó que solo se pudiese evaluar la relación intermaxilar en 15 de ellos (48,4%). Los resultados del diagnóstico oclusal se detallan en la Tabla 9.

**Tabla 9. Relación intermaxilar y maloclusiones dentales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn (n= 15)**

Plano sagital		Plano transversal		Plano vertical	
Clase I	4 (26,6%)	Normoclusión	5 (33,3%)	Normoclusión	6 (40,0%)
Clase II	9 (60,0%)	Mordida cruzada	2 (13,3%)	Sobremordida	7 (46,6%)
Clase III	2 (13,3%)	Mordida en tijera	3 (20,0%)	Mordida abierta	2 (13,3%)
Resalte	4*	Paladar ojival	2 (13,3%)		
Mordida cruzada anterior	3**	Paladar ojival y mordida cruzada	3 (20,0%)		

\*4 pacientes con clase II tenían resalte; \*\*1 paciente con clase III tenía mordida cruzada anterior y en otros 2 con mordida cruzada anterior no se pudo explorar la clase molar

El patrón oclusal más prevalente correspondió a la clase II de Angle (Figura 2), con sobremordida.

- Hábitos nocivos y parafunciones

En 20 pacientes (64,5%), se registró la presencia de atrición dental y bruxismo, tanto diurno como nocturno (Figura 9). Además, otros 7 (22,5%) tenían hábito de succión no nutritiva (dedos, objetos...) y 5 (16,1%) de mordisqueo de objetos/mucosa.



Figura 9. Atrición dental causada por bruxismo en un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn (imagen utilizada con el consentimiento del tutor legal)

- Hallazgos radiológicos

De los 21 pacientes mayores de 6 años a los que se propuso el estudio radiológico, solo 11 (52,4%) colaboraron lo suficiente para poder obtener radiografías interpretables, lo que supuso el 35,5% del total del grupo de estudio. La edad media de los radiografiados fue de 11,4 años.

En 7 pacientes (63,6%) se detectó al menos una agenesia dentaria, 5 de los cuales (45,5%) satisfacían criterios de oligodoncia (ausencia de 6 o más dientes sin tener en cuenta los terceros molares) (Figura 10). En total se contabilizaron 65 agenesias, 18 de dientes temporales (27,6%) y 47 de definitivos (72,3%). Los dientes más afectados fueron los segundos molares temporales y los segundos premolares definitivos. Estos hallazgos se detallan en la Tabla 10.

Tabla 10. Agenesias dentarias en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn (n= 31)

	Dientes superiores		Dientes inferiores	
Dientes temporales	Incisivo lateral	2 (11,1%)	Incisivo lateral	-
	Segundo molar	8 (44,4%)	Segundo molar	8 (44,4%)
Dientes definitivos	Incisivo central	-	Incisivo central	2 (4,2%)
	Incisivo lateral	8 (17,0%)	Incisivo lateral	4 (8,5%)
	Canino	-	Canino	1 (2,1%)
	Primer premolar	5 (10,6%)	Primer premolar	-
	Segundo premolar	12 (25,5%)	Segundo premolar	7 (14,9%)
	Primer molar	1 (2,1%)	Primer molar	-
	Segundo molar	2 (4,2%)	Segundo molar	5 (10,6%)

Se expresan el número absoluto de agenesias de cada diente específico en toda la serie y su porcentaje con respecto al total de agenesias bien de dientes temporales o bien de definitivos

El estudio radiológico permitió además constatar la presencia de dientes incluidos en 6 de los pacientes radiografiados (54,5%), taurodontismo en 2 casos (18,1%) (Figura 11) y de 1 diente supernumerario (9%).



Figura 10. Agenesias dentarias (oligodoncia) en un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn.



Figura 11. Molares inferiores con taurodontismo de un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn (imagen utilizada con el consentimiento del tutor legal)

- Grado de colaboración

En 15 pacientes (48,3%) la exploración la efectuaron un dentista y un auxiliar, en 10 casos (32,3%) fueron necesarias 3 personas y en los 6 restantes (19,3%) más de 3 personas. No hubo ningún paciente en el que no se consiguiese completar la exploración en mayor o menor grado.

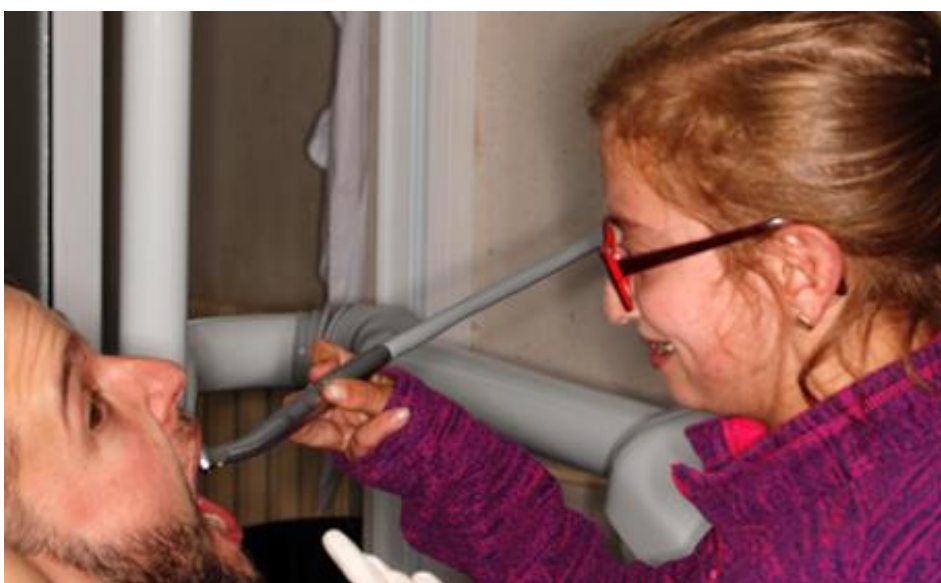


Figura 12. Sesión de desensibilización en una paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn, candidata a tratamiento ortodóncico (imagen utilizada con el consentimiento del tutor legal)

### 4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO CORRELACIONAL DE LOS RESULTADOS

#### 4.3.1. Asociación entre hallazgos orales

Al analizar las correlaciones de las variables orales entre sí, únicamente las comisuras labiales invertidas alcanzaron una asociación de grado moderado con respecto a la presencia de paladar ojival ( $p=0,031$ ;  $CVC=0,37$ ).

#### 4.3.2. Asociación entre variables genéticas y hallazgos orales

Al analizar las variables genéticas encontramos que el tamaño de la deleción se correlacionó de forma estadísticamente significativa con la presencia de oligodoncia ( $p=0,009$ ;  $CC=0,74$ ). El tamaño medio de la deleción en los sujetos con oligodoncia fue  $8,1 \pm 3,9$  Mb mientras que en los que no tenían oligodoncia fue de  $2,6 \pm 0,6$  Mb.

Además, había una correlación moderada negativa entre el tamaño de la duplicación y las comisuras labiales invertidas ( $p=0,024$ ;  $CC=-0,31$ ), y moderada positiva entre el tamaño de la duplicación y la mordida cruzada ( $p=0,047$ ;  $CC=0,56$ ), así como entre el tamaño de la duplicación y el bruxismo ( $p=0,008$ ;  $CC=0,44$ ). Todas estas asociaciones entre las variables genéticas y los hallazgos se describen en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11. Valor de “p” entre las variables genéticas y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agnesias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Tamaño deleción	0,274	0,769	0,060	0,846	0,130	0,167	0,100	0,009	0,120	0,220	0,266
Tamaño duplicación	0,024	0,447	0,090	0,061	0,512	0,647	0,280	0,060	0,210	0,047	0,008

En las celdas en gris se representan los valores de  $p < 0,05$

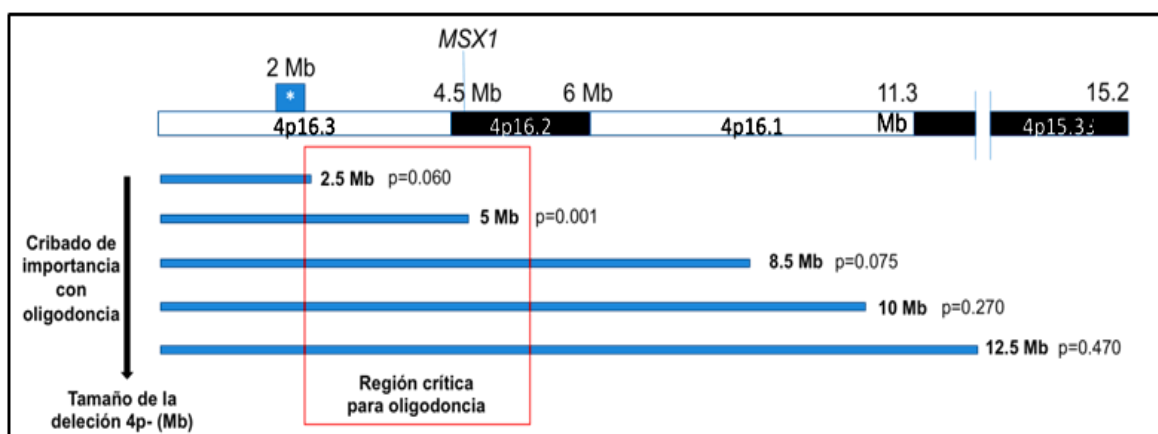
Tabla 12. Asociación entre variables genéticas y hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agnesias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Tamaño deleción	0,20	0,05	0,06	-0,04	0,28	-0,18	0,51	0,74	0,12	0,22	0,21
Tamaño duplicación	-0,31	0,01	-0,09	-0,34	0,25	0,09	-0,28	-0,06	-0,21	0,56	0,44

En las celdas en gris se representan los valores del coeficiente de correlación biserial-puntual

El tamaño medio de las deleciones fue de  $8,6 \pm 6,1$  Mb (rango 1,9-23,5 Mb) y el de las duplicaciones  $2,3 \pm 3,6$  Mb (rango 0-15,0).

Al distribuir en *clusters* los tamaños de deleción ( $<2,5$  Mb,  $<5$  Mb,  $<8,5$  Mb,  $<10$  Mb,  $<12$  Mb,  $<15$  Mb y  $<18$  Mb), solo al comparar deleciones  $<5$  Mb versus  $>5$  Mb en relación a la presencia de oligodoncia, la correlación resultó estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) como se observa en la Figura 13.



El cuadrado rojo representa la región mínima asociada con la oligodoncia en nuestra cohorte (2,3-5,5 Mb). En gel MSX1 está situado a 4,85 Mb del telómero. Imagen modificada de (Limeres et al., 2020)

Figura 13. Cribado del brazo p del cromosoma 4 en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn con oligodoncia

#### 4.3.3. Asociación entre variables anatómicas y hallazgos orales

No encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre las variables anatómicas y los hallazgos orales. Existía una correlación moderada positiva entre peso y micrognatia/clase II ( $p = 0,040$ ;  $CVC = 0,57$ ). También había una correlación moderada positiva entre talla y erupción retrasada ( $p = 0,038$ ;  $CC = 0,37$ ), así como entre talla y micrognatia/clase II ( $p = 0,036$ ;  $CC = 0,58$ ). Se observó una correlación moderada negativa entre talla y la presencia de frenillos anómalos ( $p = 0,045$ ;  $CC = -0,36$ ). El perímetro craneal se correlacionó de forma moderada positiva con la erupción retrasada ( $p = 0,007$ ;  $CC = 0,48$ ) y moderada negativa con los frenillos anómalos ( $p = 0,003$ ;  $CC = -0,51$ ). Por último, el fallo de medro se correlacionó de forma moderada positiva con la microdoncia ( $p = 0,027$ ;  $CC = -0,43$ ). Las asociaciones entre variables anatómicas y hallazgos orales se detallan en las Tablas 13 y 14.

Tabla 13. Valor de “p” de la correlación entre las variables anatómicas y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agencias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Sexo	0,525	0,577	0,060	0,381	0,610	1,000	1,000	1,000	0,231	1,000	0,041
Semanas de gestación	0,620	0,215	0,130	0,030	0,302	0,474	0,689	0,452	0,163	0,559	0,805
Peso*	0,901	0,217	0,140	0,122	0,112	0,260	0,710	0,931	0,040	0,345	0,721
Talla*	0,524	0,045	0,030	0,038	0,234	0,438	0,853	0,943	0,036	0,290	0,737
Perímetro craneal*	0,703	0,003	0,020	0,007	0,442	0,682	0,848	0,325	0,274	0,146	0,577
Fallo de medro	0,417	1,000	0,100	0,232	0,660	0,027	0,576	1,000	1,000	0,266	0,683

En las celdas en gris se representan los valores  $p < 0,05$ ; \* Al nacimiento

Tabla 14. Asociación entre las variables anatómicas y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agencias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Sexo	0,11	0,15	0,06	0,22	0,09	0,07	0,13	0,04	0,43	0,10	0,37
Semanas de gestación	-0,09	-0,23	0,13	0,29	-0,19	0,13	-0,14	-0,25	0,41	-0,18	-0,05
Peso*	0,02	-0,23	0,14	0,28	-0,29	0,21	0,13	-0,03	0,57	-0,28	-0,07
Talla*	0,17	-0,36	0,03	0,37	-0,22	0,14	0,06	0,02	0,58	-0,32	0,06
Perímetro craneal*	0,07	-0,51	0,02	0,48	-0,14	-0,08	-0,07	-0,33	0,33	-0,43	-0,10
Fallo de medro	0,17	0,03	0,10	0,21	0,11	0,43	0,21	0,07	0,03	0,41	0,12

En las celdas en blanco se representan los valores del coeficiente V de Cramér; en las celdas en gris se representan los valores del coeficiente de correlación biserial-puntual; \* Al nacimiento

#### 4.3.4. Asociación entre hallazgos clínicos/comorbilidades y hallazgos orales

Al analizar la relación entre hallazgos clínicos/comorbilidades y manifestaciones orales no encontramos correlaciones estadísticamente significativas, pero detectamos una correlación moderada positiva entre defectos cardíacos y micrognatia/clase II de Angle ( $p=0,035$ ;  $CVC=0,69$ ). El resto de asociaciones entre hallazgos clínicos/comorbilidades y hallazgos orales se detalla en las Tablas 15 y 16.

**Tabla 15. Valor de “p” de la correlación entre los hallazgos clínicos/comorbilidades y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn**

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agnesias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Cardiopatía	0,880	0,284	0,180	0,228	0,689	0,689	0,236	0,061	0,035	0,510	0,641
Nefro-uropatía	0,880	0,621	0,150	0,689	0,689	0,689	1,000	1,000	1,000	1,000	0,069
Manifest. oculares	0,140	0,630	0,000	0,355	1,000	0,676	0,242	0,242	1,000	1,000	0,842
Manifest. ORL	0,519	0,333	0,120	0,080	0,080	0,433	1,000	0,545	0,293	0,592	0,081
Infección respiratoria recurrente	1,000	1,000	0,210	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,592	0,565	0,981
Malform. del SNC	1,000	0,333	0,090	0,433	0,080	0,080	1,000	0,242	0,217	0,293	0,320
PEG	0,237	1,000	0,150	1,000	1,000	1,000	1,000	0,455	NA	NA	1,000
Otros precedentes quirúrgicos	0,425	0,347	0,250	0,822	0,862	0,685	NA	NA	NA	NA	0,156

En las celdas en gris se representan los valores de  $p < 0,05$ ; NA: no aplicable; Manifest.: manifestaciones; ORL; otorrinolaringológicas; SNC: sistema nervioso central; PEG: portador de gastrostomía endoscópica percutánea.

**Tabla 16. Asociación entre los hallazgos clínicos/comorbilidades y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn**

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agencias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Cardiopatía	0,03	0,26	0,18	0,25	0,10	0,10	0,46	0,67	0,69	0,32	0,08
Nefro-uropatía	0,03	0,13	0,15	0,10	0,10	0,10	0,07	0,10	0,10	0,16	0,33
Manifest. oculares	0,27	0,09	0,00	0,17	0,01	0,14	0,45	0,47	0,03	0,03	0,04
Manifest. ORL	0,12	0,20	0,12	0,31	0,31	0,17	0,04	0,26	0,35	0,22	0,31
Infección respiratoria recurrente	0,07	0,04	0,21	0,06	0,06	0,06	0,07	0,10	0,22	0,30	0,00
Malform. del SNC	0,02	0,20	0,09	0,17	0,31	0,31	0,24	0,35	NA	NA	0,18
PEG	0,24	0,13	0,15	0,06	0,06	0,06	0,18	0,45	0,50	0,35	0,01
Otros precedentes quirúrgicos	0,37	0,37	0,25	0,21	0,21	0,31	NA	NA	NA	NA	0,48

En las celdas se representan los valores del coeficiente V de Cramér; NA: no aplicable; Manifest.: manifestaciones; ORL; otorrinolaringológicas; SNC: sistema nervioso central; PEG: portador de gastrostomía endoscópica percutánea.

#### 4.3.5. Asociación entre anomalías del desarrollo y hallazgos orales

Con respecto a las anomalías del desarrollo, detectamos una fuerte correlación entre retraso psicomotor y oligodoncia ( $p= 0,008$ ;  $CVC= 0,75$ ). El resto de asociaciones entre anomalías del desarrollo y hallazgos orales pueden verse en las Tablas 17 y 18. Entre ellas, destacan las correlaciones moderadas positivas entre sedestación activa y dientes conoides ( $p= 0,006$ ;  $CVC= 0,54$ ), entre deambulación con apoyo y dientes conoides ( $p= 0,012$ ;  $CVC= 0,49$ ), y entre la emisión de palabras sueltas y dientes conoides ( $p= 0,023$ ;  $CVC= 0,41$ ). También se confirmó que había correlaciones moderadas positivas del retraso motor con dientes conoides ( $p= 0,043$ ;  $CVC= 0,62$ ) y con microdoncia ( $p= 0,048$ ;  $CVC= 0,57$ ). Por último, el retraso psico-motor se correlacionó de forma moderada positiva con frenillos anómalos ( $p= 0,048$ ;  $CC= 0,36$ ) y con dientes conoides ( $p= 0,009$ ;  $CC= 0,46$ ).

#### 4.3.6. Asociación entre variables de epilepsia y hallazgos orales

No encontramos correlaciones estadísticamente significativas entre las variables de la epilepsia y los hallazgos orales, pero había una clara tendencia a la correlación entre las crisis febriles y la mordida cruzada ( $p= 0,035$ ;  $CVC= 0,69$ ), y entre la presencia de espasmos y frenillos anómalos ( $p= 0,013$ ;  $CVC= 0,68$ ). También se constataron correlaciones moderadas positivas entre crisis parciales y microdoncia ( $p= 0,023$ ;  $CVC= 0,41$ ), así como entre el consumo de fármacos antiepilépticos en monoterapia y la presencia de frenillos anómalos ( $p= 0,032$ ;  $CVC= 0,42$ ). El resto de asociaciones entre las variables de epilepsia y los hallazgos orales se detallan en las Tablas 19 y 20.

**Tabla 17. Valor de “p” entre las anomalías del desarrollo y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn**

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agencias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Sostén cefálico	1,000	1,000	0,080	1,000	0,258	0,258	NA	NA	NA	NA	0,335
Sedestación activa	0,853	0,087	0,130	1,000	0,006	0,610	1,000	0,455	1,000	1,000	0,214
Deambula.con apoyo	0,717	0,115	0,150	0,472	0,012	1,000	1,000	0,455	1,000	1,000	0,479
Deambula.indep.	0,717	0,269	0,060	1,000	0,115	0,405	0,491	0,182	1,000	0,565	0,939
Alimenta. autónoma	0,358	0,561	0,040	0,108	0,108	0,634	0,545	1,000	1,000	0,231	1,000
Control de esfínteres	0,358	0,561	0,040	0,108	0,108	0,634	1,000	1,000	1,000	0,231	0,383
Interacciona con entorno	1,000	0,349	0,150	0,550	1,000	1,000	NA	NA	1,000	1,000	1,000
Comunica. gestual y pictogramas	0,140	0,630	0,180	0,676	0,206	1,000	0,491	0,182	1,000	0,592	0,842
Emite palabras sueltas	0,853	0,227	0,130	0,610	0,023	1,000	0,545	0,080	1,000	0,105	0,717
Emite frases sencillas	1,000	1,000	0,090	1,000	0,550	0,550	1,000	0,182	1,000	0,487	0,115
Retraso motor	0,791	0,365	0,230	0,116	0,043	0,048	NA	NA	NA	NA	0,739
Retraso cognitivo	0,542	0,458	0,500	0,905	0,674	0,662	NA	NA	0,790	NA	0,923
Nivel de desarrollo psico-motor	0,030	0,260	0,030	0,360	0,120	0,040	0,060	0,310	0,480	0,470	0,240
Retraso psico-motor	0,936	0,048	0,020	0,613	0,009	0,638	NA	0,008	NA	NA	0,319
Comorbili.*	0,644	0,536	0,100	0,280	0,657	0,759	NA	NA	NA	NA	0,207

En las celdas en gris se representan los valores de  $p < 0,05$ ; NA: no aplicable; Deambula: deambulación; Alimenta.: alimentación; Comunica.: comunicación; Comorbili.: comorbilidades que afectan al desarrollo.

Tabla 18. Asociación entre las anomalías del desarrollo y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agencias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Sostén cefálico	0,13	0,07	0,08	0,11	0,31	0,31	NA	NA	NA	NA	0,25
Sedestación activa	0,03	0,35	0,13	0,07	0,54	0,09	0,24	0,35	0,10	0,10	0,22
Deambula. con apoyo	0,07	0,32	0,15	0,13	0,49	0,02	0,24	0,35	0,10	0,10	0,13
Deambula. indep.	0,07	0,29	0,06	0,02	0,28	0,18	0,36	0,52	0,03	0,30	0,01
Alimenta. autónoma	0,19	0,19	0,04	0,29	0,29	0,08	0,31	0,10	0,18	0,43	0,02
Control de esfínteres	0,19	0,19	0,04	0,29	0,29	0,08	0,07	0,10	0,16	0,43	0,19
Interacciona con entorno	0,01	0,20	0,15	0,19	0,06	0,06	NA	NA	0,23	0,23	0,01
Comunica. gestual y pictogramas	0,27	0,09	0,18	0,14	0,29	0,01	0,36	0,52	0,16	0,22	0,04
Emite palabras sueltas	0,03	0,27	0,13	0,09	0,41	0,07	0,31	0,63	0,10	0,53	0,07
Emite frases sencillas	0,06	0,15	0,09	0,01	0,23	0,23	0,04	0,56	0,06	0,34	0,32
Retraso motor	0,31	0,43	0,23	0,54	0,62	0,57	NA	NA	NA	NA	0,32
Retraso cognitivo	0,39	0,37	0,50	0,27	0,37	0,38	NA	NA	0,59	NA	0,28
Nivel de desarrollo psico-motor	0,03	0,26	0,03	0,36	0,12	0,04	0,06	0,31	0,48	0,47	0,24
Retraso psico-motor	0,01	0,36	0,02	0,09	0,46	0,09	0,38	0,75	0,28	0,36	0,18
Comorbili.*	0,09	0,12	0,10	0,20	0,08	0,06	0,37	0,23	0,23	0,31	0,23

En las celdas en blanco se representan los valores del coeficiente V de Cramér; en las celdas en gris se representan los valores del coeficiente de correlación biserial-puntual; NA: no aplicable; Deambula: deambulación; Alimenta.: alimentación; Comunica.: comunicación; Comorbili.: comorbilidades que afectan al desarrollo.

Tabla 19. Valor de  $p < 0,05$  entre variables de epilepsia y hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agencias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Diagnóstico de epilepsia	1,000	1,000	0,080	1,000	0,258	0,258	NA	NA	NA	NA	0,355
Edad de aparición	0,593	0,096	0,060	0,829	0,029	0,622	0,310	0,170	0,050	0,340	0,685
Crisis por fiebre	0,445	0,063	0,100	0,771	0,185	0,660	1,000	0,455	0,487	0,035	0,324
Crisis sin fiebre	0,701	0,621	0,210	0,228	1,000	0,689	0,576	0,545	0,565	1,000	0,768
Estatus epiléptico	1,000	1,000	0,150	0,698	0,412	1,000	0,236	0,545	1,000	0,592	0,465
Cuidados intensivos	0,717	0,601	0,220	1,000	0,405	0,405	0,236	0,545	1,000	1,000	0,479
Crisis tónico-clóni. gral.	0,853	0,577	0,130	0,610	1,000	0,381	1,000	1,000	0,105	0,128	0,717
Crisis mioclónicas	0,525	1,000	0,100	0,610	0,610	0,023	1,000	0,545	1,000	1,000	0,423
Crisis parciales	0,525	1,000	0,060	0,610	0,610	0,023	1,000	0,545	1,000	1,000	0,423
Ausencias atípicas	0,690	0,607	0,060	0,183	0,183	0,698	0,242	0,242	1,000	0,565	0,436
Espasmos	1,000	0,013	0,120	1,000	0,456	1,000	1,000	0,455	0,385	0,385	0,527
Crisis tónicas	0,107	0,560	0,270	0,771	0,771	0,660	1,000	1,000	1,000	1,000	0,683
Consumo de FAES	1,000	0,525	0,040	0,093	0,583	0,093	0,491	1,000	1,000	0,510	1,000
FAES en monoterapia	0,242	0,032	0,210	0,412	1,000	0,698	0,236	0,545	1,000	1,000	0,981
FAES ensayados*	0,792	0,095	0,480	0,522	0,326	0,931	NA	NA	NA	NA	0,307
N.º máximo de FAES**	0,580	0,079	0,380	0,268	0,593	0,753	NA	NA	1,000	0,441	1,000
Control de crisis	0,859	0,076	0,540	0,204	0,553	0,089	NA	NA	NA	NA	0,116
Valoración global	0,020	0,270	0,030	0,190	0,200	0,100	0,230	0,450	0,400	0,270	0,220

En las celdas en gris se representan los valores de  $p < 0,05$ ; NA: no aplicable; Cuidados intensivos: ingresos en cuidados intensivos por estatus epiléptico; Crisis tónico-clóni. gral.: crisis tónico-clónicas generalizadas; FAES: fármacos Antiepilepticos; \*N.º total; \*\*Administrados simultáneamente.

Tabla 20. Asociación entre variables de epilepsia y hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn

	Comisuras labiales invertidas	Frenillos anómalos	Paladar fisurado u ojival	Erupción retrasada	Dientes conoides	Microdoncia	Agencias dentales	Oligodoncia	Micrognatia clase II	Mordida cruzada	Bruxismo
Diagnóstico de epilepsia	0,13	0,07	0,08	0,11	0,31	0,31	NA	NA	NA	NA	0,25
Edad de aparición	0,11	-0,3	0,06	0,04	-0,39	0,09	-0,31	-0,17	-0,05	-0,34	0,08
Crisis por fiebre	0,14	0,39	0,10	0,05	0,27	0,11	0,24	0,35	0,34	0,69	0,18
Crisis sin fiebre	0,11	0,13	0,21	0,25	0,05	0,10	0,21	0,31	0,30	0,18	0,05
Estatus epiléptico	0,07	0,04	0,15	0,09	0,21	0,06	0,46	0,26	0,16	0,22	0,13
Cuidados intensivos	0,07	0,12	0,22	0,02	0,18	0,18	0,46	0,26	0,16	0,10	0,13
Crisis tónico-clóni. gral.	0,03	0,15	0,13	0,09	0,07	0,22	0,18	0,07	0,53	0,54	0,07
Crisis mioclónicas	0,21	0,09	0,10	0,14	0,12	0,29	0,04	0,26	0,03	0,10	0,19
Crisis parciales	0,11	0,06	0,06	0,09	0,09	0,41	0,04	0,26	0,03	0,10	0,21
Ausencias atípicas	0,07	0,16	0,06	0,24	0,24	0,09	0,45	0,47	0,10	0,30	0,14
Espasmos	0,18	0,68	0,12	0,15	0,15	0,15	0,24	0,35	0,37	0,37	0,19
Crisis tónicas	0,29	0,18	0,27	0,05	0,05	0,11	0,07	0,10	0,16	0,06	0,12
Consumo de FAES	0,11	0,09	0,04	0,34	0,14	0,34	0,39	0,15	0,16	0,32	0,04
FAES en monoterapia	0,21	0,42	0,21	0,21	0,06	0,09	0,46	0,26	0,10	0,03	0,00
FAES ensayados*	0,33	0,48	0,48	0,37	0,41	0,20	NA	NA	NA	NA	0,45
N.º máximo de FAES**	0,28	0,41	0,38	0,34	0,22	0,17	NA	NA	0,25	0,53	0,11
Control de crisis	0,32	0,61	0,54	0,53	0,40	0,56	NA	NA	NA	NA	0,54
Valoración global	0,02	0,27	0,03	-0,19	0,20	-0,10	0,23	0,45	-0,40	0,27	0,22

En las celdas en blanco se representa el coeficiente V de Cramér; en las celdas en gris se representan los del coeficiente de correlación biserial-puntual; NA: no aplicable; Cuidados intensivos: ingresos en cuidados intensivos por estatus epiléptico; Crisis tónico-clóni. gral.: crisis tónico-clónicas generalizadas; FAES: fármacos antiepilépticos; \*N.º total; \*\*Administrados simultáneamente.

# 5.

## Discusión

---



## 5. DISCUSIÓN

Desde el punto de vista estrictamente estomatológico, los objetivos primordiales de esta Tesis Doctoral fueron describir las manifestaciones orales del SWH y plantear una propuesta para el manejo de estos pacientes en el ámbito odontológico. Además, también se analizaron las potenciales correlaciones existentes entre estas características orales, los condicionantes médicos y los hallazgos genéticos, así como la asociación fenotipo-genotipo.

Entre las manifestaciones orales más prevalentes en el SWH, cabe destacar la erupción dentaria atrasada, la hipodoncia y la atrición dental presumiblemente secundaria a bruxismo. Se detectó una correlación entre retraso psicomotor y oligodoncia, y entre algunas características de la epilepsia y determinados hallazgos orales como bruxismo o mordida cruzada; la descripción de estas correlaciones es inédita y abre nuevas expectativas para futuras investigaciones. Además, se constató que existía una estrecha asociación entre el tamaño de la delección 4p y la presencia de oligodoncia, y entre el tamaño de las duplicaciones y el bruxismo, lo que induce a buscar nuevos genes candidatos probablemente fuera de la región crítica del SWH, aumentando la complejidad del defecto genómico básico del síndrome.

### 5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio no está exento de ciertas limitaciones. La falta de cooperación de algunos de los pacientes dificultó el examen odontológico y el estudio radiológico, presumiblemente en aquellos pacientes con fenotipos más severos. Además, el carácter transversal y el amplio rango de edad del grupo de pacientes podría haber llevado a infradiagnosticar ciertas anomalías. Por último, aunque se trata de la serie dental más amplia recogida hasta la fecha dentro del SWH, es un estudio con un tamaño de muestra limitado, lo que podría condicionar algunas correlaciones con tendencia a la significación estadística.

## 5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de las alteraciones anatómicas, de los hallazgos clínicos y comorbilidades, de las anomalías del desarrollo, de las características de la epilepsia y del estudio genético, confirmaron los obtenidos en publicaciones previas, en las que participó la cohorte española de SWH (Blanco-Lago, 2016; Blanco-Lago et al., 2013, 2017; Nevado et al., 2020).

Battaglia et al., en sus primeras publicaciones sobre el SWH, describieron la presencia de labio y/o paladar fisurado en el 50% de los casos, dando un particular protagonismo a este hallazgo en el contexto del fenotipo orofacial del síndrome (Battaglia et al., 1999, 2008), aunque posteriormente otros autores encontraron una prevalencia algo menor y cercana al 30% (Johnston & Franklin, 2006; Maas et al., 2008). En la presente serie, solo el 16% de los pacientes estaban afectados por esa patología, si bien este porcentaje es muy superior al que se estima en la población general (1 de cada 700 nacimientos) (Modesto et al., 2006). Las deleciones de mayor tamaño en la región crítica para SWH se han relacionado con la aparición de labio o paladar fisurado (Battaglia et al., 2015), dado que generan los fenotipos más manifiestos del síndrome. También Wieczorek et al. sugirieron que los casos de labio leporino y paladar fisurado solamente se expresaban cuando las deleciones eran mayores de 10 Mb (Wieczorek et al., 2000). Es posible que históricamente se registraran mayores frecuencias de labio y paladar fisurados en los pacientes con SWH debido a que el síndrome estaba infradiagnosticado, ya que solo se detectaban deleciones de gran tamaño; la precisión de los análisis genéticos actuales permite diagnosticar el SWH en pacientes con deleciones menores, por lo que disminuiría la prevalencia de esta manifestación oral.

La prevalencia de paladar ojival fue del 16% y podría ser consecuencia del efecto conjunto de la lengua -en posición atrasada- y de la micrognatia característica del síndrome (Limeres et al., 2020). Si considerásemos ambas entidades juntas, paladar ojival y fisurado, la frecuencia total sería del 32%, resultando entonces similar a la descrita en la literatura.

La micrognatia se considera otra de las manifestaciones primordiales del SWH (Battaglia et al., 2008, 2015), aunque nuestros resultados se asemejan más a aquellos que la estiman en torno al 50 % (Morishita et al., 1983).

La presencia de comisuras labiales invertidas está incluida en la definición de la facies peculiar “en casco de guerrero griego”, como rasgo característico del SWH, pero en la presente serie solo se describió en el 32% de los casos. Esto podría deberse a que las deleciones terminales de pequeño tamaño se asocian a fenotipos faciales más discretos

(Hammond et al., 2012), a la subjetividad del observador o a la propia definición del hallazgo que en muchos casos se identifica como “*distinct mouth*” (Battaglia et al., 2015).

El SWH comparte con el síndrome de Kleefstra -o síndrome de delección subtelomérica 9q- la presencia de comisuras labiales invertidas, el retraso motor severo, los defectos cardíacos congénitos o la epilepsia (Limeres et al., 2020). Otro síndrome con el que el SWH comparte manifestaciones orales es el síndrome de Ellis-Van Creveld, cuyas mutaciones en los genes EVC1 y EVC2 localizados en el cromosoma 4p16, se han asociado con frenillos hiperplásicos, dientes conoides, hipo- y oligodoncia, microdoncia y retraso de la erupción entre otros (Lauritano et al., 2019).

Otro hallazgo patológico que encontramos en los tejidos blandos orales de los pacientes con SWH fueron los frenillos aberrantes, coincidiendo con distintos casos descritos previamente en la literatura (Johnston & Franklin, 2006; Morishita et al., 1983).

No hemos encontrado en la literatura revisada ninguna alusión a la patología de la ATM en el SWH, mientras que en la presente serie su prevalencia alcanzó el 23%, particularmente a expensas de la desviación y la limitación de la apertura bucal, seguidas del ruido o clic mandibular.

Se han publicado varios casos clínicos de pacientes con SWH y caries activas tanto en dientes temporales como en definitivos (Kozma et al., 1999; Roberts et al., 2009). En un estudio realizado por Dellavia et al., 3 de 5 pacientes adultos tuvieron que ser intervenidos bajo anestesia general para realizar numerosas extracciones dentarias por caries severas (Dellavia et al., 2011). Cabría esperar que la dificultad en el manejo conductual de estos pacientes condicionase también su higiene bucal diaria, por lo que sorprende que tan solo se registrasen lesiones de caries en 7 de los 31 pacientes explorados, tanto en dentición temporal como en definitiva. Esto representaría un 22,5% del total, un porcentaje de caries discretamente inferior al 30% registrado en nuestro país en una muestra de población general con la misma distribución etaria (Bravo et al., 2016). Podría especularse que la composición del biofilm dental de los pacientes con SWH podría tener una microbiota específica, con especies bacterianas protectoras que inhiban el crecimiento de *Streptococcus mutans* -como el *S. downii*, descubierto recientemente en una persona con síndrome de Down (García-Mato et al., 2022)-, pero hasta el momento no se han publicado estudios sobre susceptibilidad a la caries en el SWH.

Más del 80% de los pacientes mayores de 6 años permitieron la realización de un examen periodontal básico, revelando que no se encontraron bolsas periodontales mayores de 4 mm en ningún paciente; pero sí sangrado al sondaje en el 52% y la combinación de

cálculo y sangrado en el 30%. Estos resultados coinciden con los recogidos en la literatura, ya que no hemos encontrado alusiones específicas a enfermedad periodontal en pacientes con SWH, aunque sí aparecen referencias a inflamación gingival y presencia de cálculo como consecuencia de una higiene oral deficiente (Dellavia et al., 2011), problema que además puede exacerbarse con el consumo prolongado de determinados fármacos antiepilépticos (Cornacchio et al., 2011) y en algunos casos también por la coexistencia de un cierto grado de inmunodeficiencia (Limeres et al., 2020).

Breen fue el primero en describir la presencia de taurodontismo en personas con SWH (Breen, 1998), un hallazgo que se confirmó posteriormente con otros casos descritos en la literatura (Babich et al., 2004; Johnston & Franklin, 2006) y que fue detectado en los molares de dos niñas (18%), en las que pudo completarse el estudio radiológico, de la presente serie. Esta prevalencia resultó sustancialmente mayor que la detectada en otras entidades nosológicas como el síndrome de Down con un 9% (Cuoghi et al., 2016) o en la población general con un 11% (Bilge et al., 2018).

Algunos autores han relacionado el taurodontismo con el retraso eruptivo debido al mayor tamaño de los molares afectados (Paradowska-Stolarz, 2014), pero en la presente serie la prevalencia de ambas entidades fue muy discordante (18% *versus* 74%). El retraso eruptivo coincide con el retraso madurativo y del desarrollo característico del síndrome y, aunque originalmente se consideró una constante en el SWH (Miller et al., 1970), en estudios posteriores su prevalencia se estimó en torno al 50% (Battaglia et al., 2008). Si bien el diagnóstico se puede establecer en base a criterios clínicos, por la persistencia de dientes temporales en la boca (Battaglia et al., 2015; Paradowska-Stolarz, 2014), es imperativo establecer el diagnóstico diferencial con las agenesias dentales mediante una radiografía panorámica. En la presente serie, se observó además la presencia de dientes incluidos aproximadamente en la mitad de las radiografías efectuadas, porcentaje similar al de dientes temporales retenidos asociados con una erupción retardada descrito previamente por otros autores (Battaglia et al., 2015). El SWH, además del retraso eruptivo, también comparte con el síndrome de DiGeorge o síndrome de delección 22q11 otras anomalías dentales como las agenesias y determinadas malformaciones cardíacas congénitas (Limeres et al., 2020).

Otras manifestaciones orales del SWH fueron la presencia de dientes conoides, de microdoncia y, con menor frecuencia, de dientes bigeminados o fusionados; aunque estos hallazgos ya se habían descrito con anterioridad en la literatura, hasta la fecha no se había descrito su prevalencia.

Las radiografías panorámicas orales son el método diagnóstico de elección para detectar anomalías del número de dientes, como las agenesias (Bilge et al., 2018). Dado que más de la mitad de los participantes en el presente estudio necesitaron algún tipo de estabilización protectora para poder completar la exploración clínica odontológica, no sorprende que únicamente el 52% de los pacientes mayores de 6 años permitiesen la realización de pruebas radiológicas -ya fuesen bi- o tridimensionales-, lo que supuso el 35,5% del total del grupo de estudio. En los casos clínicos descritos en la literatura, la mayor parte de las radiografías se efectuaron bajo anestesia general (Babich et al., 2004), y solamente en el artículo de Johnston y Franklin se consiguió obtener dos radiografías laterales oblicuas sin tener que someter al paciente a ningún tipo de sedación o de anestesia general (Johnston & Franklin, 2006).

Las agenesias dentales constituyen una de las anomalías del desarrollo más frecuentes en los humanos, clasificándose según el número de dientes ausentes en: hipodoncia -ausencia de 1 a 5 dientes excluyendo los terceros molares- con una prevalencia en la población general de 0,1-1,5%, oligodoncia -ausencia de 6 o más dientes excluyendo los terceros molares- y anodoncia -ausencia total de dientes en la dentición temporal y/o en la permanente- que es muy poco frecuente y se detecta primordialmente en algunos tipos de displasia ectodérmica (Juuri & Balic, 2017). Entre los pacientes de la presente serie en los que se pudieron obtener radiografías, el 63% tenía al menos una agenesia dentaria, coincidiendo con los porcentajes descritos en estudios previos (Maas et al., 2008; Nieminen et al., 2003). El 70% de estas agenesias correspondieron a oligodoncias, un porcentaje elevado teniendo en cuenta que su prevalencia se estima en torno al 0,3% en la población general (Juuri & Balic, 2017) y que solo alcanza el 50% en otros síndromes como el de Williams (Limeres et al., 2020). Esta patología se relaciona con alteraciones en el gen *MSX1* y está ocasionada por haploinsuficiencia (Nieminen et al., 2003). El patrón de agenesias dentales coincide con el descrito previamente por Nieminen et al., en el que los dientes más afectados resultaron los posteriores y particularmente el segundo premolar (Nieminen et al., 2003), aunque en algunos pacientes también encontramos agenesias de incisivos e incluso de caninos; en la dentición temporal se repitió el mismo patrón de agenesias que en la dentición definitiva.

La prevalencia real de agenesias dentales en el colectivo de SWH todavía se desconoce, puesto que muchos individuos no permiten la realización de pruebas radiológicas, tienen la erupción retrasada y en ocasiones microdoncia, lo que dificulta diferenciar dientes deciduos de definitivos. Los resultados de la presente serie invitan a especular que si se realizasen radiografías panorámicas a todos los participantes del grupo de estudio el porcentaje de agenesias dentales sería seguramente mayor, por lo que,

coincidiendo con otros autores, recomendamos realizar pruebas radiográficas a partir de los 5 años a todos los pacientes con SWH (Dellavia et al., 2011; Nieminen et al., 2003). En nuestra serie, la edad media del grupo radiografiado fue de unos 11 años y en muchos casos era la primera vez que se sometían a un estudio radiológico, en contra de las recomendaciones establecidas para este tipo de pacientes.

En la literatura, no hemos encontrado precedentes de dientes supernumerarios en personas diagnosticadas de SWH, por lo que las primeras descripciones corresponden a uno de los pacientes incluidos en la presente serie.

Los datos sobre maloclusiones en el SWH son escasos y su prevalencia estimada es inferior al 10% (Centerwall, 1975). Sin embargo, el 60% de nuestros pacientes presentaban clase II de Angle, presumiblemente debido a micrognatia/hipoplasia mandibular con retrognatia -posicionamiento posterior anormal de la mandíbula-, así como a otros factores predisponentes como la succión digital. En el mismo plano sagital la siguiente clase de Angle más prevalente fue la clase I (27%) y por último la clase III (13%). Estos resultados difieren de los que se han descrito en niños no sindrómicos del mismo rango de edad, en los que la clase de Angle más frecuente es la clase I con un 70-75%, seguida de la clase II con un 2-23% y por último de la clase III con un 2,5-7% (García et al., 2011).

Battaglia et al., describieron en un artículo publicado en 2008 su experiencia en una serie de 87 pacientes con SWH, reconociendo que todos exhibían la apariencia característica de “casco de guerrero griego”, lo que entre otras condiciones exige la presencia de micrognatia (Battaglia et al., 2008); este hallazgo difiere de los casos de clase III de Angle descritos en la literatura (Burgersdijk & Lan Tan, 1978; Dellavia et al., 2011; Johnston & Franklin, 2006), así como de los resultados de la presente serie. El hecho de que esta particularidad no se encuentre siempre presente podría estar vinculado con el propio genotipo del SWH, ya que mientras las deleciones en la denominada región crítica se relacionan con micrognatia y microcefalia, las duplicaciones lo están con otras malformaciones como macrocefalia (Nevado et al., 2020; Serrano et al., 2022).

Con respecto al plano transversal, el 33% de los participantes presentaban normoclusión, mientras que en la población general no sindrómica este porcentaje supera el 60% (García et al., 2011). En este plano, las maloclusiones más comunes fueron la mordida en tijera (20%) y la presencia de paladar ojival combinado con mordida cruzada (20%), seguidas de mordida cruzada (13%) y de paladar ojival aislados (13%). Estos hallazgos podrían deberse al menos en parte a la micrognatia detectada en el grupo de estudio, junto a la existencia de paladares con dimensiones transversales reducidas, provocando una gran diferencia con la frecuencia de estos hallazgos en la población

general no sindrómica del mismo rango de edad, que por ejemplo en el caso concreto de la mordida en tijera no supera el 0,5% (García et al., 2011).

En cuanto a la relación vertical, el 40% de los pacientes presentaron normoclusión, el 47% sobremordida y el 13% restante mordida abierta, porcentajes que no difieren sustancialmente de los descritos en la población general no sindrómica (García et al., 2011).

Si bien la causa de estas maloclusiones en el SWH y en general en las enfermedades raras puede tener una base genética, no se puede descartar la influencia de otros factores como la respiración oral, las alteraciones de la función oromotor, la existencia de parafunciones o una posición aberrante de la cabeza (Arriagada, 2022).

Cabe destacar la presencia de bruxismo en el 65% de los casos de la presente serie, un hallazgo que no ha sido reportado previamente en la literatura referente al SWH. El bruxismo a menudo se relaciona con atrición de las superficies dentales, y su prevalencia resultó mucho mayor al 23-25% que se ha descrito en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, síndrome de Down o en la población general no sindrómica (Miyamoto et al., 2011), por lo que podría considerarse una característica común e inédita en el SWH. Su frecuencia fue mayor entre los varones (9 de 10 varones *versus* 11 de 21 mujeres), lo que invita a pensar que la aparición de bruxismo podría estar relacionada con el tamaño de la deleción, aunque esta propuesta solo se confirmó en el caso de las duplicaciones. Además, se ha confirmado que el sexo masculino constituye *per se* un factor de riesgo para la aparición de bruxismo en la población pediátrica sana no sindrómica (Limeres et al., 2020).

Se ha sugerido que en la etiología del bruxismo podrían estar implicados algunos genes que modulan neurotransmisores como la serotonina y la dopamina (Oporto et al., 2018). En consecuencia, en el SWH el bruxismo y la epilepsia podrían compartir algunas alteraciones genéticas como ocurre en la encefalopatía epiléptica infantil temprana de tipo 4, que se ha relacionado con mutaciones en el gen STXBP1, que participa en los mecanismos que regulan la liberación de neurotransmisores como la dopamina y en la que el 80% de los pacientes tienen bruxismo diurno (Rezazadeh et al., 2019). Aunque en los pacientes con SWH el bruxismo podría constituir un indicador de la severidad de la epilepsia por su correlación con el número total de fármacos antiepilépticos ensayados, paradójicamente el control de la epilepsia resultó mejor entre los pacientes con bruxismo. La discusión de estos hallazgos excede los objetivos del presente trabajo.



La presencia de parafunciones en el SWH como el hábito de succión no nutritiva o el mordisqueo, podría estar relacionada con la alteración global del desarrollo y el deterioro

cognitivo, al igual que ocurre con la interposición lingual entre los pacientes con enfermedades raras (Arriagada, 2022).

Battaglia et al., señalaron que los tres grandes condicionantes médicos que padecen los pacientes diagnosticados de SWH desde su nacimiento son: la epilepsia, el déficit del desarrollo y la dificultad para alimentarse (Battaglia et al., 1999, 2008). Esta problemática relacionada con la alimentación surge como resultado de un reflejo de succión pobre, de una descoordinación al tragar, del reflujo gastroesofágico y de las consecuentes aspiraciones e infecciones respiratorias consiguientes (Battaglia et al., 2015). También se ha sugerido que las dificultades para tragar y succionar pueden estar asociadas con una deficiencia cortical (Roberts et al., 2009). Aunque en la literatura las dificultades deglutorias también se han relacionado con la presencia de paladar fisurado (Johnston & Franklin, 2006), en la presente serie en todos los pacientes afectados se había efectuado previamente la correspondiente corrección quirúrgica, por lo que no podemos confirmar dicha correlación. En estudios realizados en nuestro país y publicados con anterioridad, se constató que solo el 32% de los pacientes con SWH tenían autonomía para alimentarse (Blanco-Lago et al., 2017), un resultado similar al obtenido en el presente estudio, en el que un porcentaje considerable de pacientes tenían alguna problemática como un rechazo a los alimentos sólidos, o eran portadores de sondas nasogástricas o de gastrostomías endoscópicas percutáneas (PEG).

La dieta de textura blanda que siguen los pacientes con problemas de disfagia suele ser rica en carbohidratos para aumentar el aporte calórico, la consistencia y la viscosidad, disminuyendo los requerimientos masticatorios y evitando así los atragantamientos, lo que sumado a la persistencia de los alimentos en la boca aumenta significativamente el riesgo de caries (Cardona-Soria et al., 2020). Para los pacientes que siguen este tipo de dieta tanto la Sociedad Española como la Americana de Odontopediatría, recomiendan el cepillado asistido dos veces al día con pasta fluorada, empezando en 1000 partes por millón de ion flúor y aumentando progresivamente esta concentración según el riesgo de caries (Cardona-Soria et al., 2020).

En los pacientes con disfagia severa es imprescindible buscar alternativas de alimentación más seguras, como son la sonda nasogástrica o la PEG. Se ha demostrado que estos dispositivos aumentan la calidad de vida de los pacientes, favoreciendo la nutrición y la ganancia ponderal, disminuyendo paralelamente el riesgo de aspiraciones y por tanto de complicaciones respiratorias (Cardona-Soria et al., 2020). Pero la ausencia de alimentos y por lo tanto de carbohidratos en la cavidad oral, genera cambios en la microbiota, disminuyendo las colonias de *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* y bacterias

filamentosas, lo que conlleva un efecto alcalinizante y por lo tanto protector frente a la caries pero que paradójicamente favorece la formación de cálculo, y en consecuencia la aparición de gingivitis y el desarrollo de enfermedad periodontal (Cardona-Soria et al., 2020). En ocasiones, los cuidadores de estos pacientes desconocen la necesidad de seguir ciertas pautas de higiene oral aunque la vía de alimentación sea extraoral y en otros casos son reticentes a utilizar pastas o colutorios por el temor de que provoquen atragantamientos; en consecuencia, es imperativo que los profesionales de la odontología les proporcionen pautas específicas de higiene oral para este colectivo, que incluyan: cepillado dental y/o remoción mecánica de la placa con una gasa, ambos embebidos en soluciones de digluconato de clorhexidina al 0,12% y/o ion de flúor (Cardona-Soria et al., 2020).

Prácticamente en la mitad de los pacientes de la serie se pudo realizar la exploración odontológica con la participación del dentista y del auxiliar; en los casos restantes, fue necesaria la presencia de una o dos personas adicionales para realizar la contención protectora de cabeza/manos/piernas. En todos los participantes se consiguió completar una exploración odontológica rutinaria en mayor o menor grado, y todos los pacientes permitieron efectuar un registro fotográfico. Estos resultados permiten especular que los pacientes con SWH son candidatos para someterse a revisiones odontológicas en gabinetes dentales convencionales, en muchos casos de manera autónoma y en otros con la colaboración de familiares o cuidadores. Sin embargo, solamente se consiguieron realizar registros radiográficos en aproximadamente la mitad de los pacientes mayores de 6 años, lo que dificulta el diagnóstico de anomalías particularmente prevalentes en el SWH como las agenesias dentarias o el taurodontismo.

Aunque el fenotipo esencial del SWH incluye una apariencia facial característica, epilepsia y retraso cognitivo y del desarrollo, la variabilidad fenotípica ha permitido distribuir a los pacientes en diferentes categorías que generalmente se correlacionan con la extensión de la deleción 4p (Yamamoto-Shimajima et al., 2019; Zollino et al., 2008). En ninguna de estas categorías se mencionan las manifestaciones orales, probablemente por la dificultad que conlleva el diagnóstico de algunas anomalías dentarias, especialmente en los pacientes más jóvenes (Nieminen et al., 2003).

Si bien parece que la frecuencia de ciertas manifestaciones orales es más alta en los pacientes con deleciones simples, no encontramos diferencias estadísticamente significativas con respecto a los pacientes con reordenamientos cromosómicos. Esto podría deberse al tamaño limitado de la muestra, pero también a la diferencia entre el tamaño de la deleción de los casos de deleciones simples y de los de deleciones con duplicación (2,5

Mb). Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tipos de deleciones cuando analizamos otras variables características del síndrome como el desarrollo psicomotor o la epilepsia.

En este sentido, la estrecha relación detectada entre retraso psicomotor y oligodoncia, constituye una información novedosa en el contexto del SWH. Esta correlación podría fundamentarse en que el gen WHSC1, que forma parte de la región crítica para el SWH, se considera el principal candidato implicado en el retraso global del desarrollo (Barrie et al., 2019; Boczek et al., 2018; Zollino & Doronzio, 2018) y también se ha involucrado en la aparición de algunas manifestaciones orofaciales del síndrome (Boczek et al., 2018; Zollino & Doronzio, 2018). En 2019, se describieron dos pacientes con alteraciones funcionales del WHSC1 que además tenían oligodoncia (Barrie et al., 2019).

Nuestros resultados indican que en torno a la región 5 Mb probablemente hay algún gen que está directamente implicado en la oligodoncia. Por ejemplo, MSX1 es un gen que se encuentra a 4,9 Mb del telómero (Bergemann et al., 2005) y representa el principal candidato para explicar las agenesias dentarias (Paradowska-Stolarz, 2014). Se ha demostrado que la haploinsuficiencia de MSX1 está asociada a oligodoncia en pacientes con SWH (Nieminen et al., 2003), como parecen confirmar los resultados del presente estudio, aunque se han descrito pacientes con deleciones terminales menores de 2,7 Mb que también tenían oligodoncia (Maas et al., 2008). Aproximadamente en la mitad de los casos de SWH aparecen defectos de la línea media que incluyen paladar fisurado y defectos cardíacos (Bergemann et al., 2005); ambos resultados también se han relacionado con mutaciones en el gen MSX1 (Li et al., 2015; Phan et al., 2016), lo que podría ayudar a explicar la asociación moderada detectada en el presente estudio entre defectos cardíacos y micrognatia (Tabla 15). La fisura labial/palatina y los defectos cardíacos congénitos aparecen solo en pacientes con deleciones mayores de 5 Mb o incluso 10 Mb (Wieczorek et al., 2000); en consecuencia, la correlación significativa que hemos encontrado entre el tamaño de la deleción y la oligodoncia, invita a pensar que el gen/genes responsables de las agenesias dentales están fuera del área crítica del SWH.

### **5.3. MANEJO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN EN EL ÁMBITO ODONTOLÓGICO**

En el Anexo IV, se detallan las principales directrices para el abordaje de estos pacientes en el gabinete dental. Los dos principales condicionantes que van a supeditar el tratamiento odontológico de los pacientes diagnosticados de SWH serán la epilepsia -por su frecuencia y severidad- y el grado de discapacidad intelectual, que puede provocar un déficit en el nivel de colaboración (Battaglia et al., 2009). Puesto que la prevalencia

estimada de epilepsia en la población con SWH se aproxima al 100% (Blanco-Lago, 2016), no es de extrañar que en el presente estudio el 80% de los fármacos administrados fuesen antiepilépticos, seguidos en frecuencia por los neurolépticos o alguna combinación entre ambos.

En los pacientes con epilepsia refractaria, el tratamiento odontológico debe efectuarse en medio hospitalario. Hay que tener en cuenta el período transcurrido entre crisis, ya que si este es prolongado (preferiblemente 6 meses desde la última crisis) el riesgo de que estas se presenten en el gabinete durante la consulta será menor. También es importante conocer el tipo de crisis y estar atentos a la aparición de pródromos. Dado que un porcentaje considerable de las crisis pueden desencadenarse por fiebre y/o por infecciones respiratorias (Battaglia et al., 2009), se recomienda registrar la temperatura del paciente a su llegada a la clínica dental, así como prevenir las infecciones dentales que puedan derivar en episodios febriles o broncoaspiraciones. Los estímulos típicos del gabinete odontológico como estrés, ruidos o luces, teóricamente podrían desencadenar un ataque epiléptico, aunque esto no se ha confirmado en pacientes con SWH. Las fenitoínas pueden producir agrandamiento gingival (Cornacchio et al., 2011), pero no suelen ser los agentes antiepilépticos más utilizados (Blanco-Lago et al., 2017), por lo que la inflamación gingival observada en algunos de estos pacientes generalmente está ocasionada por una higiene oral deficiente y el acúmulo de placa dental.

Aunque el déficit cognitivo puede condicionar el nivel de colaboración del paciente en la clínica dental, resulta alentador que en el presente estudio se consiguiese realizar la exploración odontológica a la totalidad de la muestra. Además, se ha sugerido que el grado de colaboración puede mejorar con el tiempo, sobre todo si se procura que el odontólogo que realice el examen y el tratamiento sea siempre el mismo (Dellavia et al., 2011). En los casos en los que no resulte factible realizar el tratamiento odontológico en régimen ambulatorio, será necesario recurrir a la sedación o a la anestesia general, siempre en ambiente hospitalario; hay que tener en cuenta que se han descrito casos de hipertermia maligna en pacientes con SWH sometidos a procedimientos bajo anestesia general (Babich et al., 2004), por lo que es imperativo que los anestesiólogos apliquen estrictamente las recomendaciones específicas (Sabbahi & Kaltofen, 2019).

La comunicación odontólogo-paciente estará limitada en un porcentaje considerable de individuos con SWH debido a la hipoacusia, los problemas visuales y las dificultades del lenguaje; en consecuencia, debe valorarse la presencia de los padres/cuidadores en el gabinete dental y además puede recurrirse a métodos alternativos al lenguaje oral/escrito como la comunicación gestual o los pictogramas, cuya eficacia se ha confirmado en más

del 60% de estos pacientes (Blanco-Lago, 2016). Los individuos con SWH generalmente demuestran mayor fortaleza en las habilidades de socialización que en las de comunicación o en las actividades básicas de la vida diaria (Fisch et al., 2008, 2010, 2012), por lo que los cuidadores y familiares desempeñarán un papel crucial durante el examen y el tratamiento odontológicos, ya que pueden proporcionar al profesional información relevante sobre la mejor manera de acercarse a estos pacientes en consonancia a su personalidad y al grado de discapacidad, además de ser los responsables de mantener una buena higiene oral domiciliaria (Dellavia et al., 2011).

Si las características de la epilepsia y el grado de colaboración del paciente permiten realizar procedimientos odontológicos en la clínica dental, hay que efectuar a los acompañantes un interrogatorio dirigido sobre la existencia de cardiopatías en las que puede estar indicado administrar profilaxis antibiótica para prevenir la endocarditis bacteriana, siempre que se vaya a manipular el tejido gingival, el periostio o la mucosa yugal con riesgo de sangrado (Wilson et al., 2021). Algunos de estos pacientes pueden estar recibiendo medicación antitrombótica (agentes anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios) que puede aumentar el riesgo de sangrado.

Para realizar procedimientos odontológicos que impliquen el empleo de agua -como el instrumental rotatorio-, se debe intentar aislar el campo operatorio con medidas de barrera (ej., dique de goma) y es imprescindible disponer de un sistema de aspiración potente, para reducir el riesgo de broncoaspiración y las consecuentes infecciones respiratorias. Hay que motivar a las familias para promover un buen estado de salud oral, ya que la carga bacteriana inherente a una boca descuidada aumenta el riesgo de infecciones focales (Larkin & Scott, 1994).

Los problemas de deglución y de disfagia hacen a este colectivo especialmente susceptible a la aparición de caries. La dieta de elección en estos pacientes suele ser rica en carbohidratos para aumentar la consistencia y la densidad calórica; además, los pacientes pueden ser poco colaboradores para realizar el cepillado dental, por lo que hay que enseñar a los cuidadores a efectuar rutinariamente un cepillado asistido adecuado. Cuando los condicionantes médicos y la colaboración del paciente lo permitan, se podrán realizar tartrectomías profesionales en la clínica dental, utilizando siempre un sistema de aspiración potente.

Se recomienda un cepillado dental asistido al menos dos veces al día con pastas dentífricas de 1000 ppm de flúor en adelante, según la edad del paciente y el riesgo de caries (Roberts et al., 2009). Los pacientes que no se alimentan por vía oral tendrán una microbiota alterada, que los hace menos susceptibles a la caries pero más proclives al

depósito de cálculo supragingival (Cardona-Soria et al., 2020); en estos casos se recomienda un cepillado dental y/o la limpieza con gasa dos veces al día, ligeramente empapados en colutorios de clorhexidina al 0,12% o de flúor al 0,05%, evitado utilizar pastas dentales que aumenten el riesgo de aspiración (Cardona-Soria et al., 2020).

Debido a la elevada prevalencia de agenesias dentales, se debe concienciar a las familias de los pacientes con SWH de la importancia de la prevención desde edades muy tempranas, para intentar conservar los dientes temporales el mayor tiempo posible (Johnston & Franklin, 2006). Por ello, estará indicado realizar exámenes radiológicos a partir de los 5 años para confirmar el diagnóstico de agenesias (Nieminen et al., 2003). Si bien la ortopantomografía es la técnica radiográfica de elección para detectar agenesias dentales, la escasa colaboración que a menudo presentan estos niños dificultará su realización, en cuyo caso las radiografías intraorales pueden representar una opción alternativa (Babich et al., 2004); los registros radiográficos pre- o en su caso intraoperatorios, serán imprescindibles en los pacientes que vayan a recibir tratamiento odontológico bajo anestesia general o sedación profunda (Young et al., 2009).

La presencia de alteraciones de la relación intermaxilar y de maloclusiones dentales, podrían dificultar todavía más la alimentación y derivar en infecciones orales y aspiraciones, aumentando el riesgo de que se produzcan infecciones respiratorias con un mayor compromiso sistémico (Dellavia et al., 2011). En consecuencia, un porcentaje considerable de estos pacientes serán candidatos a tratamientos de ortopedia y ortodoncia, siempre que los condicionantes médicos, el grado de colaboración y el nivel de higiene oral no lo contraindiquen.

El bruxismo es el hábito nocivo más prevalente en personas con SWH; para su manejo, en algunos pacientes con discapacidad del desarrollo se han utilizado técnicas muy dispares, que van desde la administración de toxina botulínica, a la terapia musical o a maniobras específicas de fisioterapia (Lang et al., 2009), pero su eficacia en el SWH aún no se ha demostrado definitivamente.

Debido a la idiosincrasia de este colectivo, antes de efectuar ningún procedimiento odontológico es recomendable elaborar un documento de consentimiento informado específico, en el que se mencione la posibilidad de que se produzca una crisis epiléptica en el curso de la sesión odontológica, una broncoaspiración cuando se realicen procedimientos en los que sea imprescindible utilizar agua a presión, y la necesidad de recurrir a la sedación farmacológica y/o la contención protectora siempre de acuerdo con la familia y la legislación vigente.

En el SWH es primordial plantear un enfoque multidisciplinar, así como establecer una estrecha relación entre el dentista y los cuidadores responsables del paciente, instaurando una estrategia de carácter preventivo desde muy temprana edad, en la que uno de los objetivos primordiales será conservar el mayor tiempo posible la dentición temporal debido a la elevada prevalencia de agenesias dentarias -en ocasiones oligodoncia-, hasta el punto de que estas podrían llegar a considerarse una característica fenotípica definitoria del síndrome (Johnston & Franklin, 2006). Además, durante toda la etapa de crecimiento, es imperativo realizar revisiones odontológicas periódicas semestrales, e instruir a los cuidadores para fomentar el uso rutinario de flúor y mantener una a higiene oral adecuada (Johnston & Franklin, 2006). Este objetivo cobra especial relevancia si tenemos en cuenta que la mejoría de la salud oral de estos pacientes puede tener un impacto muy positivo no solo en su calidad de vida (Dellavia et al., 2011), sino también en el bienestar y la calidad de vida de sus cuidadores (Berrocoso et al., 2020; Cammarata-Scalisi et al., 2015).

# 6.

## Conclusiones

---



## 6. CONCLUSIONES

- En los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn, algunas manifestaciones orales como el retraso en la erupción dentaria, el bruxismo, las agenesias dentales -especialmente la oligodoncia- y la micrognatia, son particularmente prevalentes y podrían formar parte de variantes fenotípicas del síndrome que no se han descrito hasta la fecha.
- La correlación entre los hallazgos orales y determinadas alteraciones anatómicas -como defectos cardíacos estructurales-, anomalías del desarrollo -como retraso psicomotor- y características de la epilepsia -como las crisis febriles-, inducen a pensar que algunas de estas singularidades podrían compartir anomalías genotípicas.
- Aunque la correlación fenotipo-genotipo de la mayoría de los hallazgos orales todavía se desconoce, la estrecha asociación que existe entre el tamaño de la delección 4p y la presencia de oligodoncia, así como entre el tamaño de las duplicaciones y el bruxismo, obligan a plantear la existencia de nuevos genes candidatos probablemente fuera de la región crítica para el síndrome de Wolf-Hirschhorn, aumentando la complejidad del defecto genómico básico.
- El odontólogo debe participar en el abordaje multidisciplinario de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn para completar los hallazgos fenotípicos, diagnosticar de forma precoz alteraciones orales y establecer un programa de prevención en salud oral.
- Si es preciso efectuar algún procedimiento odontológico, hay que tener presente que los dos principales condicionantes para manejar a estos pacientes en régimen ambulatorio en un gabinete convencional son el grado de control de la epilepsia y el nivel de discapacidad intelectual, especialmente cuando este último conlleva un déficit de colaboración.



# 7.

## Referencias bibliográficas

---



## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abeleira, M. T., Outumuro, M., Diniz, M., García-Caballero, L., Diz, P., & Limeres, J. (2016). Orthodontic Treatment in Children with Cerebral Palsy. InTech. <https://doi.org/10.5772/64639>
- AESWH. (1 de octubre de 2022). *¿Qué es el síndrome de Wolf-Hirschhorn?* <https://wolfhirschhorn.com/sitioweb/que-es-el-sindrome-de-wolf-hirschhorn/>
- Alves, N., de Oliveira Nascimento, C. M., & Olave, E. (2011). Aspectos clínicos y morfológicos de los dientes supernumerarios. *International Journal of Morphology*, 29(3), 1040–1046. <https://doi.org/10.4067/s0717-95022011000300064>
- Amberger, J., Bocchini, C. A., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2009). McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Nucleic Acids Research*, 37, 793–796. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn665>
- Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F., & Hamosh, A. (2015). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*, 43, 789–798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>
- Andersen, E. F., Carey, J. C., Earl, D. L., Corzo, D., Suttie, M., Hammond, P., & South, S. T. (2014). Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 22(4), 464–470. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.192>
- Arriagada, C. (2022). *Abordaje ortopédico-ortodóntico de pacientes con enfermedades raras* [Tesis doctoral]. Universidad de Santiago de Compostela.
- Auvin, S., Irwin, J., Abi-Aad, P., & Battersby, A. (2018). The problem of rarity: estimation of prevalence in rare disease. *Value in Health*, 21(5), 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.002>

- Avellaneda, A., Layola, M., Izquierdo Martínez, M., Guilera, M., Badia Llach, X., & Ramón, J. R. (2007). Impacto sociosanitario en pacientes con enfermedades raras (estudio ERES). *Medicina Clinica*, *129*(17), 646–651. <https://doi.org/10.1157/13112096>
- Babich, S. B., Banducci, C., & Teplitsky, P. (2004). Dental characteristics of the Wolf-Hirschhorn syndrome: a case report. *Special Care in Dentistry*, *24*(4), 229–231. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2004.tb01697.x>
- Barrie, E. S., Alfaro, M. P., Pfau, R. B., Goff, M. J., McBride, K. L., Manickam, K., & Zmuda, E. J. (2019). De novo loss-of-function variants in NSD2 (WHSC1) associate with a subset of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, *5*(4). <https://doi.org/10.1101/mcs.a004044>
- Bartzela, T. N., Carels, C., & Maltha, J. C. (2017). Update on 13 syndromes affecting craniofacial and dental structures. *Frontiers in Physiology*, *8*, 1034. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01038>
- Battaglia, A., & Carey, J. C. (1998). Wolf-Hirschhorn syndrome and Pitt-Rogers-Danks syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *75*(5), 541. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19980217\)75:5<541::aid-ajmg18>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19980217)75:5<541::aid-ajmg18>3.0.co;2-k)
- Battaglia, A., & Carey, J. C. (2008). Wolf-Hirschhorn syndrome and the 4p-related syndromes. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, *148*(4), 241–243. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30189>
- Battaglia, A., Carey, J. C., Cederholm, P., Viskochil, D. H., Brothman, A. R., & Galasso, C. (1999). Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Pediatrics*, *103*(4), 830–836. <https://doi.org/10.1542/peds.103.4.830>
- Battaglia, A., Carey, J. C., & South, S. T. (2015). Wolf-Hirschhorn syndrome: a review and update. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, *169*(3), 216–223. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31449>
- Battaglia, A., Carey, J. C., Viskochil, D. H., Cederholm, P., & Opitz, J. M. (2000). Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures. *Clinical Dysmorphology*, *9*(1), 25–30. <https://doi.org/10.1097/00019605-200009010-00005>
- Battaglia, A., Carey, J. C., & Wright, T. J. (2001). Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Advances in Pediatrics*, *48*, 75–113. <https://doi.org/10.1002/0471695998.mgs055>

- Battaglia, A., Filippi, T., & Carey, J. C. (2008). Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 148(4), 246–251. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30187>
- Battaglia, A., Filippi, T., South, S. T., & Carey, J. C. (2009). Spectrum of epilepsy and electroencephalogram patterns in Wolf-Hirschhorn syndrome: Experience with 87 patients. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 51(5), 373–380. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03233.x>
- Battaglia, A., South, S., & Carey, J. C. (2011). Clinical utility gene card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 19(4), 492. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.186>
- Bergemann, A. D. (2009). Distinctive EEG patterns in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 51(5), 337–338. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03282.x>
- Bergemann, A. D., Cole, F., & Hirschhorn, K. (2005). The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends in Genetics*, 21(3), 188–195. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2005.01.008>
- Berrocoso, S., Amayra, I., Lázaro, E., Martínez, O., López-Paz, J. F., García, M., Pérez, M., Al-Rashaida, M., Rodríguez, A. A., Luna, P. M., Pérez-Núñez, P., Blanco, R., & Nevado, J. (2020). Coping with Wolf-Hirschhorn syndrome: quality of life and psychosocial features of family carers. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01476-8>
- Bilge, N. H., Yeşiltepe, S., Törenek Ağırman, K., Çağlayan, F., & Bilge, O. M. (2018). Investigation of prevalence of dental anomalies by using digital panoramic radiographs. *Folia Morphologica*, 77(2), 323–328. <https://doi.org/10.5603/FM.a2017.0087>
- Blanco-Lago, R. (2016). Estudio en la cohorte española de pacientes con síndrome de Wolf Hirschhorn: análisis de la epilepsia en el síndrome y correlación genotipo-fenotipo [Tesis doctoral]. Universidad de Oviedo.

Hirschhorn. Descripción de una cohorte española de 51 casos y revisión de la bibliografía. *Revista de Neurología*, 64(9), 393–400. <https://doi.org/10.33588/rn.6409.2016414>

Blanco-Lago, R., Málaga, I., García-Peñas, J. J., & García-Ron, A. (2013). Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de 27 pacientes: características epidemiológicas y clínicas. Situación actual de los pacientes y opinión de sus cuidadores respecto al proceso diagnóstico. *Revista de Neurología*, 57(2), 49–56. <https://doi.org/10.33588/rn.5702.2013175>

Boczek, N. J., Lahner, C. A., Nguyen, T. mi, Ferber, M. J., Hasadsri, L., Thorland, E. C., Niu, Z., & Gavrilova, R. H. (2018). Developmental delay and failure to thrive associated with a loss-of-function variant in WHSC1 (NSD2). *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 176(12), 2798–2802. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40498>

Bradford, B. R., & Jin, C. (2021). Stem-loop binding protein and metal carcinogenesis. *Seminars in cancer biology*, 76, 38–44. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.08.006>

Bravo, M., Almerich, J. M., Ausina, V., Avilés, P., Blanco, J., Canorea, E., Casals, E., Gómez, G., Hita, C., Llodra, J. C., Monge, M., Montiel, J. M., Palmer, P., & Sainz, C. (2016). Encuesta de salud oral en España 2015. *Revista Del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España*, 21(1).

Breen, G. H. (1998). Taurodontism, an unreported dental finding in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Journal of Dentistry for Children*, 65(5), 344–345, 356. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795740>

Bulak, H., & Kopanska, D. (2017). Wolf-Hirschhorn syndrome-a case report. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna*, 13(2), 267–269. <https://doi.org/10.15557/PiMR.2017.0029>

Burgersdijk, R., & Lan Tan, H. (1978). Oral symptoms of the wolf syndrome: report of case. *Journal of Dentistry for Children*, 45(6), 488–489.

Bustamante, G., Surco, V. J., Tito, E., & Yujra, C. (2012). Oclusión. *Revista de Actualización Clínica*, 20, 1003–1007.

Cammarata-Scalisi, F., Callea, M., Araque, D., Lacruz-Rengel, M. A., Da Silva, G., Ramírez, R. J., & López, F. (2015). Características clínicas y citogenéticas en el

síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de casos. *Avances En Biomedicina*, 4(August).  
<https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2476.2088>

Campos-Sanchez, E., Deleyto-Seldas, N., Dominguez, V., Carrillo-de-Santa-Pau, E., Ura, K., Rocha, P. P., Kim, J., Aljoufi, A., Esteve-Codina, A., Dabad, M., Gut, M., Heyn, H., Kaneda, Y., Nimura, K., Skok, J. A., Martinez-Frias, M. L., & Cobaleda, C. (2017). Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1 Is Necessary for Correct Hematopoietic and B Cell Development. *Cell Reports*, 19(8), 1586–1601.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.069>

Cardona-Soria, S., Cahuana-Cárdenas, A., Rivera-Baró, A., Miranda-Rius, J., Martín de Carpi, J., & Brunet-Llobet, L. (2020). Oral health status in pediatric patients with cerebral palsy fed by oral versus enteral route. *Special Care in Dentistry*, 40(1), 35–40. <https://doi.org/10.1111/scd.12429>

Catela, C., Bilbao-Cortes, D., Slonimsky, E., Kratsios, P., Rosenthal, N., & Te Welscher, P. (2009). Multiple congenital malformations of Wolf-Hirschhorn syndrome are recapitulated in Fgfr11 null mice. *Disease Models and Mechanisms*, 2(5–6), 283–294.  
<https://doi.org/10.1242/dmm.002287>

Centerwall, W. R. (1975). Translocation 4p– syndrome. *American Journal of Diseases of Children*, 129(3), 366. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1975.02120400066017>

Chaudhry, C., Kaur, A., Panigrahi, I., & Kaur, A. (2020). Wolf–Hirschhorn syndrome: A case series from India. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 61856.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61856>

Clerehugh, V., & Kindelan, S. (Septiembre de 2021). *Guidelines for periodontal screening and management of children and adolescents under 18 years of age*. British Society of Periodontology.  
[https://www.bsperio.org.uk/assets/downloads/Updated\\_BSP\\_BSPD\\_Perio\\_Guidelines\\_for\\_the\\_Under\\_18s\\_2021\\_FINAL\\_270921\\_vc\\_PDF\\_version.pdf](https://www.bsperio.org.uk/assets/downloads/Updated_BSP_BSPD_Perio_Guidelines_for_the_Under_18s_2021_FINAL_270921_vc_PDF_version.pdf)

Coca, J. (2019). Patologías de baja prevalencia en contexto social: análisis teórico introductorio. *Illnes & Society*, 1.

Cornacchio, A. L. P., Burneo, J. G., & Aragon, C. E. (2011). The effects of antiepileptic drugs on oral health. *Journal (Canadian Dental Association)*, 77.  
<https://jcda.ca/article/b140>

- Corrêa, T., Mayndra, M., & Santos-Rebouças, C. B. (2022). Distinct Epileptogenic Mechanisms Associated with Seizures in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Molecular neurobiology*, 59(5), 3159–3169. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02792-9>
- Cuoghi, O. A., Topolski, F., Perciliano de Faria, L., Occhiena, C. M., Ferreira, N., Ferlin, C. R., & Rogério de Mendonça, M. (2016). Prevalence of dental anomalies in permanent dentition of brazilian individuals with Down syndrome. *The Open Dentistry Journal*, 10(1), 469–473. <https://doi.org/10.2174/1874210601610010469>
- de Aquino, S. N., Machado, R. A., Paranaíba, L. M. R., Coletta, R. D., de Aguiar, M. J. B., Fernandes, C., & Martelli, H. (2015). Uncommon oral cleft in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Brazilian Dental Journal*, 26(2), 203–206. <https://doi.org/10.1590/0103-6440201302377>
- Debossan, S. A. T., Deps, T. D., Prado, H. V., de Abreu, M. H. N. G., & Borges-Oliveira, A. C. (2022). Access to oral health care services for individuals with rare genetic diseases affecting skeletal development. *Special Care in Dentistry*, 42(1), 32–40. <https://doi.org/10.1111/scd.12639>
- Dellavia, C., Raiteri, S., Ottolina, P., & Pregliasco, F. (2011). Oral features in five adult patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Minerva Stomatologica*, 60(7–8), 391–402.
- Ding, Z. M., Huang, C. J., Jiao, X. F., Wu, D., & Huo, L. J. (2017). The role of TACC3 in mitotic spindle organization. *Cytoskeleton (Hoboken, N.J.)*, 74(10), 369–378. <https://doi.org/10.1002/cm.21388>
- FEDER, Federación Española de Enfermedades Raras. (3 de junio de 2022). *Conoce más sobre las ER*. <https://www.enfermedades-raras.org/enfermedades-raras/conoce-mas-sobre-er>
- Federico, A. (2013). Rare neurological diseases: a Pandora's box for neurology (an european and italian perspective). *Revue Neurologique*, 169(1), 12–17. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(13\)70054-7](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(13)70054-7)
- Fisch, G. S., Battaglia, A., Parrini, B., Youngblom, J., & Simensen, R. (2008). Cognitive-behavioral features of children with Wolf-Hirschhorn syndrome: preliminary report of 12 cases. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, 148C(4), 252–256. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30185>

- Fisch, G. S., Carpenter, N., Howard-Peebles, P. N., Holden, J. J. A. A., Tarleton, J., Simensen, R., & Battaglia, A. (2012). Developmental trajectories in syndromes with intellectual disability, with a focus on Wolf-Hirschhorn and its cognitive-behavioral profile. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities, 117*(2), 167–179. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-117.2.167>
- Fisch, G. S., Grossfeld, P., Falk, R., Battaglia, A., Youngblom, J., & Simensen, R. (2010). Cognitive-behavioral features of Wolf-Hirschhorn syndrome and other subtelomeric microdeletions. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics, 154*(4), 417–426. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30279>
- Friedlander, L., Berdal, A., Boizeau, P., Licht, B. A., Manière, M. C., Picard, A., Azzis, O., Vazquez, M. P., Alberti, C., & Molla, M. D. L. D. (2019). Oral health related quality of life of children and adolescents affected by rare orofacial diseases: A questionnaire-based cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases, 14*(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1109-2>
- Fundación Gaspar Casal. (2018). *Libro blanco de las enfermedades raras en España*. <https://fundaciongasparcasal.org/wp-content/uploads/2018/06/el-libro-blanco-de-las-enfermedades-raras-en-espana.pdf>
- Fundación Síndrome de Wolf Hirschhorn 4p-. (Julio de 2017). *Breve guía de las alteraciones genéticas en el SWH*. <https://fundacion4pmenos.com/wp-content/uploads/2017/08/breve-gu%C3%ADa-actualizada-swh-FSWH.pdf>
- García-Mato, E., Martínez-Lamas, L., Álvarez-Fernández, M., Varela-Aneiros, I., Diniz-Freitas, M., Limeres-Posse, J., & Diz-Dios, P. (2022). Molecular Detection of *Streptococcus downii* sp. nov. from Dental Plaque Samples from Patients with Down Syndrome and Non-Syndromic Individuals. *Microorganisms, 10*(6), 1098. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10061098>
- García, V. J., Ustrell, J. M., & Sentís, J. (2011). Evaluation of malocclusion, functional and oral habits alteration in a school student population: Tarragona and Barcelona. *Avances En Odontoestomatología, 27*(2), 75–84.
- Giglio, S., Calvari, V., Gregato, G., Gimelli, G., Camanini, S., Giorda, R., Ragusa, A., Gueneri, S., Selicorni, A., Stumm, M., Tonnie, H., Ventura, M., Zollino, M., Neri, G., Barber, J., Wiczorek, D., Rocchi, M., & Zuffardi, O. (2002). Heterozygous submicroscopic inversions involving olfactory receptor-gene clusters mediate the

- recurrent t(4;8)(p16;p23) translocation. *American Journal of Human Genetics*, 71(2), 276–285. <https://doi.org/10.1086/341610>
- Hajdu, I., Ciccia, A., Lewis, S. M., & Elledge, S. J. (2011). Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is involved in the cellular response to DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(32), 13130–13134. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110081108>
- Hammond, P., Hannes, F., Suttie, M., Devriendt, K., Vermeesch, J. R., Faravelli, F., Forzano, F., Parekh, S., Williams, S., McMullan, D., South, S. T., Carey, J. C., & Quarrell, O. (2012). Fine-grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf-Hirschhorn syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 20(1), 33–40. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.135>
- Hanisch, M., Hanisch, L., Kleinheinz, J., Danesh, G., Benz, K., & Jackowski, J. (2019). Orthodontically relevant manifestations in people with rare diseases. *Medical Principles and Practice*, 28(3), 216–221. <https://doi.org/10.1159/000497437>
- Hanisch, M., Hoffmann, T., Bohner, L., Hanisch, L., Benz, K., Kleinheinz, J., & Jackowski, J. (2019). Rare diseases with periodontal manifestations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(5), 867. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050867>
- Hennekam, R. C. M. (2011). Care for patients with ultra-rare disorders. *European Journal of Medical Genetics*, 54(3), 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.12.001>
- Hirschhorn, K. (2008). A short history of the initial discovery of the Wolf-Hirschhorn syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 148(4), 244–245. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30186>
- Hirschhorn, K., Cooper, H. L., & Firschein, I. L. (1965). Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Humangenetik*, 1(5), 479–482. <https://doi.org/10.1007/BF00279124>
- Iglesia-Puig, A., Arellano-Cabornero, A., & López-Areal García, B. (2005). Anomalías dentarias de unión: fusión dental. *Revista Del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España*, 10(2), 209–214.

- Johnston, N. J., & Franklin, D. L. (2006). Dental findings of a child with Wolf-Hirschhorn syndrome. *International Journal of Paediatric Dentistry*, *16*(2), 139–142. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2006.00675.x>
- Juuri, E., & Balic, A. (2017). The biology underlying abnormalities of tooth number in humans. *Journal of Dental Research*, *96*(11), 1248–1256. <https://doi.org/10.1177/0022034517720158>
- Kagitani-Shimono, K., Imai, K., Otani, K., Kamio, N., Okinaga, T., Toribe, Y., Suzuki, Y., & Ozono, K. (2005). Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-). *Epilepsia*, *46*(1), 150–155. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.02804.x>
- Kozma, C., Chong, S. S., & Meck, J. M. (1999). Interstitial deletion of 4p15.32p16.3 in a boy with minor anomalies, hearing loss, borderline intelligence, and oligodontia. *American Journal of Medical Genetics*, *86*(4), 316–320. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19991008\)86:4<316::AID-AJMG3>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19991008)86:4<316::AID-AJMG3>3.0.CO;2-1)
- Lang, R., White, P. J., Machalicek, W., Rispoli, M., Kang, S., Aquilar, J., O'Reilly, M., Sigafos, J., Lancioni, G., & Didden, R. (2009). Treatment of bruxism in individuals with developmental disabilities: a systematic review. *Research in Developmental Disabilities* *30*(5), 809–818. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2008.12.006>
- Larkin, E. B., & Scott, S. D. (1994). Metastatic paraspinal abscess and paraplegia secondary to dental extraction. *British Dental Journal*, *177*(9), 340–342. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4808607>
- Lauritano, D., Attuati, S., Besana, M., Rodillo, G., Quinzi, V., Marzo, G., & Carinci, F. (2019). Oral and craniofacial manifestations of Ellis-Van Creveld syndrome: a systematic review. *European Journal of Paediatric Dentistry*, *20*(4), 306–310. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2019.20.04.09>
- Lavigne, G. J., Khoury, S., Abe, S., Yamaguchi, T., & Raphael, K. (2008). Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *Journal of Oral Rehabilitation*, *35*(7), 476–494. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2008.01881.x>
- Lee, S., & Choi, M. (2016). Ultra-rare disease and genomics-driven precision medicine. *Genomics & Informatics*, *14*(2), 42–45. <https://doi.org/10.5808/gi.2016.14.2.42>

- Lejeune, J., LaFourcade, J., Berger, R., Vialatte, J., Boeswillwald, M., Seringe, P., & Turpin, R. (1963). Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. *Comptes Rendus de l'Académie Des Sciences*, 257, 3098-3102.
- Li, F. F., Han, Y., Shi, S., Li, X., Zhu, X. D., Zhou, J., Shao, Q. L., Li, X. Q., & Liu, S. L. (2015). Characterization of transcriptional repressor gene *msx1* variations for possible associations with congenital heart diseases. *Plos One*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142666>
- Li, Y., Tran, Q., Shrestha, R., Piao, L., Park, S., Park, J., & Park, J. (2019). LETM1 is required for mitochondrial homeostasis and cellular viability (Review). *Molecular Medicine Reports*, 19(5), 3367–3375. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10041>
- Limeres, J., Serrano, C., De Nova, J. M., Silvestre-Rangil, J., Machuca, G., Maura, I., Ruiz-Villandiego, J. C., Diz, P., Blanco-Lago, R., Nevado, J., & Diniz-Freitas, M. (2020). Oral manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3556. <https://doi.org/10.3390/jcm9113556>
- Maas, N. M. C., Van Buggenhout, G., Hannes, F., Thienpont, B., Sanlaville, D., Kok, K., Midro, A., Andrieux, J., Anderlid, B.-M., Schoumans, J., Hordijk, R., Devriendt, K., Fryns, J.-P., & Vermeesch, J. R. (2008). Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). *Journal of Medical Genetics*, 45(2), 71–80. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.052910>
- Malvestiti, F., Benedicenti, F., De Toffol, S., Chinetti, S., Höller, A., Grimi, B., Fichtel, G., Braghetto, M., Agrati, C., Bonaparte, E., Maggi, F., Simoni, G., Grati, F. R., Chae, S.-C., Cheng, C.-W., Cotter, P. D., Fenger, M., Morrison, P., Vogt, G., & Wang, X. (2013). Case report recombinant chromosome 4 from a familial pericentric inversion: prenatal and adulthood wolf-hirschhorn phenotypes. *Case Reports in Genetics*, 2013, 306098. <https://doi.org/10.1155/2013/306098>
- Marshall, A. T. (2010). Impact of chromosome 4p- syndrome on communication and expressive language skills: a preliminary investigation. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*, 41(3), 265–276. [https://doi.org/10.1044/0161-1461\(2009/08-0098\)](https://doi.org/10.1044/0161-1461(2009/08-0098))
- Mekkawy, M. K., Kamel, A. K., Thomas, M. M., Ashaat, E. A., Zaki, M. S., Eid, O. M., Ismail, S., Hammad, S. A., Megahed, H., ElAwady, H., Refaat, K. M., Hussien, S.,

- Helmy, N., Abd Allah, S. G., Mohamed, A. M., & El Ruby, M. O. (2021). Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(2), e1546. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1546>
- Miamoto, C. B., Pereira, L. J., Ramos-Jorge, M. L., & Marques, L. S. (2011). Prevalence and predictive factors of sleep bruxism in children with and without cognitive impairment. *Brazilian Oral Research*, 25(5), 439–445. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242011000500011>
- Miller, O. J., Breg, W. R., Warburton, D., Miller, D. A., DeCapoa, A., Allderdice, P. W., Davis, J., Klinger, H. P., McGilvray, E., & Allen, F. H. (1970). Partial deletion of the short arm of chromosome No. 4(4p-): clinical studies in five unrelated patients. *The Journal of Pediatrics*, 77(5), 792–801. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(70\)80237-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80237-2)
- Modesto, A., Moreno, L. M., Krahn, K., King, S., & Lidral, A. C. (2006). MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis. *Journal of Dental Research*, 85(6), 542–546. <https://doi.org/10.1177/154405910608500612>
- Morishita, M., Shiba, R., Chiyo, H. A., Furuyama, J. I., Fujita, H., & Atsumi, Y. (1983). The oral manifestations of 4p- syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(9), 601–605. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(83\)90164-7](https://doi.org/10.1016/0278-2391(83)90164-7)
- Nevado, J., Ho, K. S., Zollino, M., Blanco, R., Cobaleda, C., Golzio, C., Beaudry-Bellefeuille, I., Berrocoso, S., Limeres, J., Barrúz, P., Serrano, C., Cafiero, C., Málaga, I., Marangi, G., Campos-Sánchez, E., Moriyón-Iglesias, T., Márquez, S., Markham, L., Twede, H., ... Lapunzina, P. (2020). International meeting on Wolf-Hirschhorn syndrome: update on the nosology and new insights on the pathogenic mechanisms for seizures and growth delay. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 182(1), 257–267. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61406>
- Nieminen, P., Kotilainen, J., Aalto, Y., Knuutila, S., Pirinen, S., & Thesleff, I. (2003). MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia. *Journal of Dental Research*, 82(12), 1013–1017. <https://doi.org/10.1177/154405910308201215>
- Núñez-Martínez, P. M., García-Delgado, C., Morán-Barroso, V. F., & Jasso-Gutiérrez, L. (2016). Macroglosia congénita: características clínicas y estrategias de tratamiento en

la edad pediátrica. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 73(3), 212–216.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.03.003>

Oporto, G. H., Bornhardt, T., Iturriaga, V., & Salazar, L. A. (2018). Single nucleotide polymorphisms in genes of dopaminergic pathways are associated with bruxism. *Clinical Oral Investigations*, 22(1), 331–337. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2117-z>

Ornitz, D. M., & Legeai-Mallet, L. (2017). Achondroplasia: Development, pathogenesis, and therapy. *Developmental Dynamics*, 246(4), 291–309.  
<https://doi.org/10.1002/dvdy.24479>

Orphanet. (12 de febrero de 2023). *Acerca de las enfermedades raras*.  
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education\\_AboutRareDiseases.php?lng=ES%0AWEB](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=ES%0AWEB)

Palau, F. (2020). *¿Qué sabemos de las enfermedades raras?* CSIC

Paradowska-Stolarz, A. M. (2014). Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) - literature review on the features of the syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 23(3), 485–489. <https://doi.org/10.17219/acem/24111>

Phan, M., Conte, F., Khandelwal, K. D., Ockeloen, C. W., Bartzela, T., Kleefstra, T., van Bokhoven, H., Rubini, M., Zhou, H., & Carels, C. E. L. (2016). Tooth agenesis and orofacial clefting: genetic brothers in arms? *Human Genetics*, 135(12), 1299–1327.  
<https://doi.org/10.1007/s00439-016-1733-z>

Posada de la Paz, M., Martín-Arribas, C., Ramírez, A., Villaverde, A., & Abitua, I. (2008). Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 31(2), 9–20.

Proffit, W. R., Fields, H. W., & Sarver, D. M. (2014). *Ortodoncia Contemporánea*. Elsevier.

Ramírez-Barrantes, J. C. (2019). Rehabilitación estética mínimamente invasiva en diente anterior afectado por hipoplasia de esmalte: reporte de caso clínico. *Odovtos*, 21(3), 17–31. <https://dx.doi.org/10.15517/ijds.v0i0.36764>

Redler, S., Strom, T. M., Wieland, T., Cremer, K., Engels, H., Distelmaier, F., Schaper, J., Küchler, A., Lemke, J. R., Jeschke, S., Schreyer, N., Sticht, H., Koch, M., Lüdecke,

- H. J., & Wieczorek, D. (2017). Variants in CPLX1 in two families with autosomal-recessive severe infantile myoclonic epilepsy and ID. *European Journal of Human Genetics*, 25(7), 889–893. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.52>
- Rezai, S., Wilansky, J., Gottimukkala, S., Chadee, A., Benamanhalli, H., Henderson, C. (2016). Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS), a case report and review of literature. *Journal of Pediatrics & Neonatal Care*, 5(1). <https://doi.org/10.15406/jpnc.2016.05.00170>
- Rezazadeh, A., Uddin, M., Snead, O. C., Lira, V., Silberberg, A., Weiss, S., Donner, E. J., Zak, M., Bradbury, L., Scherer, S. W., Fasano, A., & Andrade, D. M. (2019). STXBP1 encephalopathy is associated with awake bruxism. *Epilepsy & Behavior*, 92, 121–124. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.018>
- Roberts, T., Stephen, L. X. G. G., Fieggen, K., & Beighton, P. (2009). Wolf-Hirschhorn syndrome; oro-dental manifestations and management. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 34(2), 173–176. <https://doi.org/10.17796/jcpd.34.2.966jw1w227234756>
- Rodríguez, E. D., Rodríguez, N. L., & Labrada, N. E. (2019). Tratamiento multidisciplinario de diente retenido. Presentación de un caso. *Multimed*, 23(2), 347–354.
- Roig, M., & Morelló, S. (2006). Introducción a la patología dentaria. Parte 1. Anomalías dentarias. *Revista de Operatoria Dental y Endodoncia*, 5(51).
- Ruiz-López, C. C. & Sáez-Espínola, G. (2015). Corrección de mordida cruzada anterior con ortopedia. *Revista Mexicana de Ortodoncia*, 3(4), 239–248. <https://doi.org/10.1016/j.rmo.2016.03.063>
- Sabbahi, A., & Kaltofen, H. (2019). Anesthetic recommendations for Wolf-Hirschhorn syndrome. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*, 60(14), 554–560.
- Serrano, C., Fernández, J., García, E., Varela, I., Diniz, M., Vázquez, E., & Limeres, J. (2022). A practical approach to dental care for patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Special Care in Dentistry*, 42(2), 137–142. <https://doi.org/10.1111/scd.12644>
- Sgrò, V., Riva, E., Canevini, M. P., Colamaria, V., Rottoli, A., Minotti, L., Canger, R., & Bernardina, B. D. (1995). 4p- Syndrome: a chromosomal disorder associated with a

- particular EEG pattern. *Epilepsia*, 36(12), 1206–1214. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01064.x>
- Shannon, N. L., Maltby, E. L., Rigby, A. S., & Quarrell, O. W. J. (2001). An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *Journal of Medical Genetics*, 38(10), 674–679. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.10.674>
- Sjögreen, L., Andersson-Norinder, J., & Bratel, J. (2015). Oral health and oromotor function in rare diseases - A database study. *Swedish Dental Journal*, 39(1), 23–37.
- Sjögreen, L., Mogren, Å., Andersson-Norinde, J., & Bratel, J. (2015). Speech, eating and saliva control in rare diseases - a database study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 42(11), 819–827. <https://doi.org/10.1111/joor.12317>
- Sociedad Española Neurología. (11 de noviembre de 2011). *Guías y protocolos*. <https://www.sen.es/profesionales/guias-y-protocolos>
- South, S. T., Whitby, H., Battaglia, A., Carey, J. C., & Brothman, A. R. (2008). Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations. *European Journal of Human Genetics*, 16(1), 45–52. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201915>
- Su, D., Eliason, S., Sun, Z., Shao, F., & Amendt, B. A. (2023). Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 (Whsc1) methyltransferase signals via a Pitx2-miR-23/24 axis to effect tooth development. *The Journal of Biological Chemistry*, 299(11), 105324. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105324>
- Sukarova-Angelovska, E., Kocova, M., Sabolich, V., Palcevska, S., & Angelkova, N. (2014). Phenotypic variations in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 17(1), 23–30. <https://doi.org/10.2478/bjmg-2014-0021>
- The British Society of Periodontology. (Enero de 2019). *Basic periodontal examination*. [https://www.bsperio.org.uk/assets/downloads/BSP\\_BPE\\_Guidelines\\_2019.pdf](https://www.bsperio.org.uk/assets/downloads/BSP_BPE_Guidelines_2019.pdf)
- Toupenay, S., Razanamihaja, N., Berdal, A., & Boy-Lefèvre, M. (2013). Rare diseases with oral components: care course and quality of life. *Community Dental Health*, 30(1), 10–14.

- Van Kempen, C., & Jongbloet, P. H. (1967). Partial deletion of the short arm of a chromosome No. 4. Wolf's Syndrome. *Maandschrift Voor Kindergeneeskunde*, 35(8), 252–269.
- Wieczorek, D., Krause, M., Majewski, F., Albrecht, B., Horn, D., Riess, O., & Gillessen-Kaesbach, G. (2000). Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion. *European Journal of Human Genetics*, 8(7), 519–526. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200498>
- Wiemann, S., Baudisch, N. F., Jordan, R. A., Kleinheinz, J., & Hanisch, M. (2018). Oral symptoms and oral health-related quality of life in people with rare diseases in Germany: a cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7), 1493. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071493>
- Wilson, M. G., Towner, J. W., & Negus, L. D. (1970). Wolf-Hirschhorn syndrome associated with an unusual abnormality of chromosome no. 4. *Journal of Medical Genetics*, 7(2), 164–170. <https://doi.org/10.1136/jmg.7.2.164>
- Wilson, W. R., Gewitz, M., Lockhart, P. B., Bolger, A. F., DeSimone, D. C., Kazi, D. S., Couper, D. J., Beaton, A., Kilmartin, C., Miro, J. M., Sable, C., Jackson, M. A., & Baddour, L. M. (2021). Prevention of viridans group streptococcal infective endocarditis: a scientific statement from the american heart association. *Circulation*, 143(20), 963–978. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000969>
- Wolf, U., Reinwein, H., Porsh, R., Schröter, R., & Bartsch, H. (1965). Defizienz am den kurze armen eines chromosomes nr. 4. *Humangenetik*, 1(5), 397–413.
- Wright, C. F., FitzPatrick, D. R., & Firth, H. V. (2018). Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nature Reviews Genetics*, 19(5), 253–268. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.116>
- Xing, Y., Holder, J. L., Liu, Y., Yuan, M., Sun, Q., Qu, X., Deng, L., Zhou, J., Yang, Y., Guo, M., Cheung, S. W., & Sun, L. (2018). Prenatal diagnosis of Wolf–Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 298(2), 289–295. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4798-1>

- Yamamoto-Shimajima, K., Kouwaki, M., Kawashima, Y., Itomi, K., Momosaki, K., Ozasa, S., Okamoto, N., Yokochi, K., & Yamamoto, T. (2019). Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenital Anomalies*, 59(5), 169–173. <https://doi.org/10.1111/cga.12318>
- Yang, W. X., Pan, H., Li, L., Wu, H. R., Wang, S. T., Bao, X. H., Jiang, Y. W., & Qi, Y. (2016). Analyses of genotypes and phenotypes of ten chinese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome by multiplex ligation-dependent probe amplification and array comparative genomic hybridization. *Chinese Medical Journal*, 129(6), 672–678. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.177996>
- Young, N. L., Rodd, H. D., & Craig, S. A. (2009). Previous radiographic experience of children referred for dental extractions under general anaesthesia in the U.K. *Community Dental Health*, 26(1), 29–31.
- Zhen, L., Fan, S. S., Huang, L. Y., Pan, M., Han, J., Yang, X., & Li, D. Z. (2018). Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: ultrasonography and molecular karyotyping results. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 225, 19–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.047>
- Zollino, M., Di Stefano, C., Zampino, G., Mastroiacovo, P., Wright, T. J., Sorge, G., Selicorni, A., Tenconi, R., Zappalà, A., Battaglia, A., Di Rocco, M., Palka, G., Pallotta, R., Altherr, M. R., & Neri, G. (2000). Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 94(3), 254–261. [https://doi.org/10.1002/1096-8628\(20000918\)94:3<254::aid-ajmg13>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1096-8628(20000918)94:3<254::aid-ajmg13>3.0.co;2-7)
- Zollino, M., & Doronzio, P. N. (2018). Dissecting the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype: WHSC1 is a neurodevelopmental gene contributing to growth delay, intellectual disability, and to the facial dysmorphism. *Journal of Human Genetics*, 63(8), 859–861. <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0476-1>
- Zollino, M., Lecce, R., Fischetto, R., Murdolo, M., Faravelli, F., Selicorni, A., Buttè, C., Memo, L., Capovilla, G., & Neri, G. (2003). Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2. *American Journal of Human Genetics*, 72(3), 590–597. <https://doi.org/10.1086/367925>

- Zollino, M., Murdolo, M., Marangi, G., Pecile, V., Galasso, C., Mazzanti, L., & Neri, G. (2008). On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics*, 148(4), 257–269. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30190>
- Zollino, M., Orteschi, D., Rüter, M., Pfundt, R., Steindl, K., Cafiero, C., Ricciardi, S., Contaldo, I., Chieffo, D., Ranalli, D., Acquafondata, C., Murdolo, M., Marangi, G., Asaro, A., & Battaglia, D. (2014). Unusual 4p16.3 deletions suggest an additional chromosome region for the Wolf-Hirschhorn syndrome-associated seizures disorder. *Epilepsia*, 55(6), 849–857. <https://doi.org/10.1111/epi.12617>



# 8.

## Publicaciones derivadas de la tesis

---



## 8. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS

### ARTÍCULO 1

Al tratarse de una tesis con reproducción parcial de publicaciones derivadas de la investigación desarrollada por esta doctoranda durante la etapa de formación; confirmo que mi contribución en esta publicación ha sido la participación en la concepción y el diseño del mismo, en la fase clínica (captación de pacientes, exploración odontológica), en la interpretación de los datos y en la redacción del texto del artículo.

El contenido de esta publicación se reproduce parcialmente en la sección de introducción (1.3), en la de pacientes y métodos (3.1, 3.4), en la de resultados (4.1, 4.2) y en la de discusión (5.2).

Todos los autores del artículo que se detalla a continuación están en posesión del grado de doctor.

- Serrano, C., Fernández, J., García, E., Varela, I., Diniz, M., Vázquez, E., & Limeres, J. (2022). A practical approach to dental care for patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Special Care in Dentistry*, 42(2), 137–142.
- <https://doi.org/10.1111/scd.12644>
- Factor de impacto: 1,59 (Q3)



Received: 5 July 2021 | Revised: 13 August 2021 | Accepted: 15 August 2021

DOI: 10.1111/scd.12644

WILEY

## REVIEW

# “A practical approach to dental care for patients with Wolf-Hirschhorn syndrome”

Candela Serrano Martín<sup>1</sup> | Javier Fernández Feijoo<sup>1</sup> | Eliane García Mato<sup>1</sup> | Iván Varela Aneiros<sup>1</sup> | Marcio Diniz Freitas<sup>1</sup> | Emma Vázquez García<sup>2</sup> | Jacobo Limeres Posse<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical-Surgical Dentistry Research Group (OMEQUI), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS) University of Santiago de Compostela (USC), Santiago de Compostela, Spain

<sup>2</sup> EOXI Pontevedra-Salnés. Galician Health Service (SERGAS), Pontevedra, Spain

**Correspondence**

Candela Serrano Martín, Medical-Surgical Dentistry Research Group (OMEQUI), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), University of Santiago de Compostela (USC), Postal address: C/ Maria Soliña N° 20, 15179, Santa Cruz, Oleiros, Spain.  
Email: cande.s.martin@gmail.com

**Abstract**

Wolf-Hirschhorn syndrome is a polymalformative chromosomal disorder caused by a deletion in the distal region of the short arm of chromosome 4. The disease is considered rare (1/50,000 births) and predominantly affects females (2:1). In addition to the characteristic facial phenotype (“Greek warrior helmet”), its clinical manifestations include epilepsy, developmental and psychomotor delay, intellectual disability, cardiac and respiratory complications, and eating problems. The most prevalent oral manifestations are hypodontia, delayed tooth eruption, morphological dental abnormalities, dental malocclusions, cleft lip/palate and ogival palate. Based on our clinical experience, Wolf-Hirschhorn syndrome does not represent an absolute contraindication for any type of dental procedure. The feasibility of dental treatment will depend mainly on the degree of epilepsy control and on the level of collaboration, this latter conditioned by the severity of the intellectual disability and communication difficulties.

**KEYWORDS**

dental management y rare disorders, dentistry, Wolf-Hirschhorn syndrome, 4p

## 1 | INTRODUCTION

Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS, Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM] #194190) is a polymalformative chromosomal disorder of contiguous genes,<sup>1,2</sup> caused by a deletion in the distal region of the short arm of chromosome 4 (4p16.3).<sup>3</sup> The disease is currently considered rare, given that its estimated prevalence is 1/50,000 births, with a predilection for the female sex in a ratio of 2:1.<sup>3</sup> The diagnosis of WHS is mainly genetic and is performed using techniques such as microarrays and multiplex ligation-dependent probe amplification.<sup>4</sup>

Between 20% and 30% of children born with WHS die within the first 2–3 years of life<sup>5</sup> due to heart defects, respiratory tract infections, numerous congenital abnormalities and sudden death.<sup>6</sup> Those who survive these first years have a life expectancy that increases to 20–30 years,<sup>5</sup> especially in those with smaller de novo deletions.<sup>5</sup> It is after the first few years that visiting a dentist is especially justified, to identify oral manifestations that help complete the syndrome’s clinical spectrum and to determine the patient’s dental treatment needs.

The objectives of this study are to report the most common general and oral clinical manifestations of WHS, as

© 2021 Special Care Dentistry Association and Wiley Periodicals LLC

*Spec Care Dentist.* 2022;42:137–142.

wileyonlinelibrary.com/journal/scd | 137





**FIGURE 1** (1.1) and (1.2) Characteristic “Greek warrior helmet” facial phenotype in the Wolf-Hirschhorn syndrome

well as its most prevalent comorbidities and how these can determine the dental care. In the absence of clinical practice guidelines for these patients’ dental management and based on our experience with patients belonging to the Spanish Wolf-Hirschhorn Syndrome Association (AESWH) and the reviewed literature, we propose a series of recommendations for facilitating the approach for this group in the dental office.

## 2 | GENERAL CLINICAL MANIFESTATIONS

One of the most common manifestations of the syndrome is the characteristic facial phenotype known as “Greek warrior helmet” facies, which is characterized by a prominent glabella, wide forehead, arched eyebrows, hypertelorism, large and prominent eyes, epicanthal fold, wide nasal bridge, short philtrum, micrognathia, large mouth with inverted oral commissures and large nose (Figure 1).<sup>7,8</sup> This phenotype is associated with the size of the deletion<sup>8,9</sup> and especially with the loss of gene *WHSC1*<sup>9</sup> and tends to attenuate with age.<sup>10,11</sup>

This peculiar facies along with epilepsy/encephalogram abnormalities, intrauterine growth restriction, developmental delay and a certain degree of intellectual disability are considered by a number of authors as “core” and necessary for diagnosing the syndrome,<sup>12</sup> while other authors include hypotonia.<sup>2</sup> In addition to this classic presentation form, there is a more subtle form in patients with smaller deletions and another more severe form when these deletions exceed 22–25 Mb,<sup>13</sup> although the size of the genomic deletion does not completely explain the syndrome’s phenotypic variability.<sup>13</sup> Table 1 details the general manifestations of WHS.

Epilepsy is present in almost all patients with WHS<sup>7,10</sup> and tends to debut at very early ages,<sup>14</sup> although the frequency of seizures tends to decrease with age. In a series of patients who belonged to the AESWH whose mean age was  $8.8 \pm 7.3$  years, 38.7% of the patients had not had a seizure in more than 2 years.<sup>4</sup> Approximately 70% of seizures in WHS are generalized tonic-clonic but can present as absences or atypical absences.<sup>4</sup> In approximately 40% of cases, these seizures are triggered by fever, occasionally becoming *status epilepticus* in almost half of those affected, requiring admission to an intensive care unit in 1 of every 3 episodes.<sup>14,15</sup> Accordingly, approximately 80% of the drugs that are prescribed for this group are antiepileptic agents, especially valproic acid and levetiracetam,<sup>4</sup> which are generally administered in combination with each other or with neuroleptics.<sup>7,14</sup>

The global developmental defects that include psychomotor retardation and varying cognitive impairment are also part of the major medical determinants that children with WHS are afflicted with from birth.<sup>10</sup> A particularly affected area is speech.<sup>15</sup> It has been suggested that 30% of such patients can communicate verbally using single words and that only approximately 13% can communicate using short phrases.<sup>15</sup> Additionally, 50%–60% have hearing loss,<sup>4</sup> and 25%–50% have visual problems (such as glaucoma and bilateral optic nerve dysplasia).<sup>15,16</sup>

The prevalence of heart disease is approximately 50%<sup>1</sup> and mostly corresponds to defects such as atrial

**TABLE 1** Clinical manifestations and developmental disorders in Wolf-Hirschhorn syndrome

Clinical manifestations (%)		Developmental disorders (%)	
Epilepsy	93–97	Head control	97
Central nervous system disorders	48–80	Gastrostomy carrier	10–50
Recurrent respiratory infections	45–70	Autonomous feeding	10–19
Ophthalmologic abnormalities	30–61	Interaction with the environment	90
Nephrouropathies	30–58	Gestural communication	61
Otorhinolaryngological disorders	40–48	Single words	32
Congenital heart disease	42–50	Simple phrases	6–13

**TABLE 2** Most prevalent oral findings in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome

Dental abnormalities (%)		Soft tissue abnormalities (%)	
Delayed tooth eruption	74	Inverted lip fissures	32–100
Dental agenesis	58–63		
Microdontia	26		
Conoid teeth	26	Abnormal frenula	13
Fused teeth	6		
Taurodontism	18	Palate or lip fissures	16–50
Enamel hypoplasia	10		
Attrition	84	Ogival palate	16
Caries	22		

septal defect and pulmonary stenosis.<sup>4</sup> Recurrent respiratory infections are diagnosed at a similar prevalence.<sup>15</sup> Many patients with WHS also have eating problems,<sup>17</sup> mostly caused by a poor sucking reflex, swallowing incoordination and problems in the cortical centers that regulate voluntary swallowing.<sup>10</sup> These problems can result in the onset of gastroesophageal reflux, aspirations and respiratory infections.<sup>1,17</sup> Therefore, approximately 10%–50% of such patients are carriers of nasogastric or endoscopic percutaneous gastrostomy tubes.<sup>1,14</sup>

### 3 | ORAL MANIFESTATIONS

Table 2 details the most prevalent oral findings in WHS. The most common dental abnormality is tooth agenesis, with a prevalence approaching 60%,<sup>14</sup> which especially affects the definitive second premolars and the temporary second molars, followed by the lateral incisors and the definitive second molars.<sup>14,18</sup> A high percentage of these cases of agenesis (40%–70%) involve oligodontia,<sup>14,18</sup> with the verified absence of at least six teeth without counting the third molars.<sup>19</sup> These percentages are significantly higher than those detected in the general population, with a 3.5%–7% rate of agenesis in definitive dentition and approximately 1% in temporary dentition, while cases of oligodontia do not exceed 0.3%.<sup>19</sup>

Breen was the first to report the presence of taurodontism in individuals with WHS.<sup>20</sup> The prevalence of this condition is estimated at 18%<sup>14</sup> and is much higher than that detected in other syndromes and in the general population.<sup>21</sup> A number of authors have related the presence of taurodontism with delayed tooth eruption, due to the increased size of the affected molars.<sup>6</sup> Tooth eruption delay is a highly frequent finding in WHS, given that it is observed in up to 70% of cases,<sup>14</sup> and usually coexists with the presence of retained teeth in approximately 60% of the examined radiographs.<sup>14,22</sup>

Inverted labial commissures, which are part of the characteristic facial phenotype of WHS, are observed in 1 of every 3 patients.<sup>14</sup> The prevalence of cleft lip or palate is estimated at 25%–50% of cases,<sup>17,23</sup> although the latest updates report a rate approaching 30%,<sup>1</sup> a percentage much higher than that reported for the general population (1 of every 700 births).<sup>24</sup> Approximately 13% of these patients have aberrant frenula.<sup>14</sup> Other abnormalities reported in this group include microdontia (25.8%), conoid teeth (25.8%), and fused teeth (6.4%).<sup>14</sup>

The presence of caries has been recorded in more than 20% of the examined patients, both in temporary and definitive dentition.<sup>14</sup> Enamel hypoplasia and dental attrition have been detected in 9% and 83% of cases, respectively.<sup>14</sup> With regard to gingival health, the literature agrees that most children with WHS have a certain degree of gingivitis and calculus caused by poor oral hygiene,<sup>14,22,25</sup> although cases of periodontal disease have not been reported.

After analyzing a series of 87 patients, Battaglia et al. found that all demonstrated the characteristic “Greek warrior helmet” appearance, a condition that, among other morphological characteristics, includes micrognathia.<sup>1</sup> It has been suggested that the deletions in the critical region of WHS are related to micrognathia and microcephaly, while the duplications are linked to other malformations such as macrocephaly,<sup>26</sup> which could explain why 60% of patients have Angle class II malocclusion with retrognathism, while 13% have Angle class III malocclusion with mandibular prognathism.<sup>14</sup> Other common dental malocclusions include crossbite in 1 of every 3 patients and overbite in 46% of cases.<sup>14</sup>

Approximately 65% of patients have diurnal or nighttime bruxism, 22% have a non-nutritive sucking habit, and 16% have a nibbling habit.<sup>14</sup>

### 4 | DENTAL MANAGEMENT

Due to its frequency and severity, epilepsy is one of the major determinants for successfully managing patients with WHS in the dental setting. The dental treatment of patients with refractory epilepsy should be conducted in a hospital setting. Non-urgent dental procedures should be delayed, preferably by at least 6 months, from the last epileptic seizure. Given that a high percentage of seizures are triggered by fever, the patient’s temperature should be recorded upon their arrival at the dental clinic, and dental infections that can lead to febrile episodes should be prevented. The typical stimuli in the dental clinic (stress, lights, noise) can theoretically trigger an epileptic seizure, although this has not been confirmed in patients with WHS. Phenytoins can cause gingival enlargement<sup>27</sup> but

are not usually the most widely employed antiepileptic agents.<sup>4</sup> Gingivitis in these patients is therefore generally caused by deficient oral hygiene and dental plaque accumulation.

Cognitive impairment can determine the patient's level of collaboration in the dental clinic. A previous study that classified the degree of cooperation based on the number of individuals needed to perform the dental examination confirmed that almost half of patients with WHS could be examined with mild or no physical restraint (two individuals including the dentist), while approximately 30% of cases required moderate restraint (three individuals including the dentist), and 20% required serious restraint (more than three individuals including the dentist).<sup>14</sup>

Dentist-patient communication is limited in a considerable proportion of individuals with WHS due to hearing loss, vision problems and speech difficulties. The presence of parents/caregivers in the dental office should therefore be considered, as well as alternative methods to oral/written language such as sign communication and pictograms, whose efficacy has been confirmed in more than 60% of patients.<sup>15</sup>

If the characteristics of the epilepsy and the degree of patient collaboration allow for dental procedures in the dental clinic, the patient's companions should be queried as to the presence of heart disease for which the administration of antibiotic prophylaxis for infectious endocarditis is indicated, for all dental procedures that involve manipulating gingival tissue or the periapical region of teeth or perforating the oral mucosa.<sup>28</sup> Some of these patients might be taking antithrombotic medication (anticoagulant agents or antiplatelet drugs) that can increase the risk of bleeding.

To perform dental procedures that entail the use of water, attempts should be made to isolate the operative field with barrier measures (e.g., rubber dam). A powerful aspiration system is also essential for reducing the risk of bronchoaspiration and consequent respiratory infections. The patient's family should be motivated to promote good oral health, given that the bacterial load inherent in a neglected mouth increases the risk of focal infections (e.g., pneumonia).

Swallowing problems and dysphagia make this group especially susceptible to caries. The diet of choice for these patients is usually rich in carbohydrates to increase the caloric consistency and density. Patients can also be uncooperative in performing toothbrushing. Caregivers should therefore be instructed to routinely perform adequate assisted toothbrushing. When the medical determinants and the patient's collaboration allow for it, professional cleaning can be performed in the dental clinic, always with powerful aspiration. The recommendation is to perform assisted toothbrushing at least twice a day with toothpaste



FIGURE 2 Wolf-Hirschhorn syndrome does not represent an absolute contraindication for any type of dental procedure

that had a fluoride concentration  $\geq 1000$  ppm, depending on the patient's age and risk of caries.<sup>25</sup> Patients who are not fed orally will have an abnormal oral microbiota, which makes them less susceptible to caries but more susceptible to the deposit of calculus.<sup>29</sup> In these cases, the recommendation is toothbrushing and/or cleaning twice a day with gauze slightly soaked in a mouthwash of 0.12% chlorhexidine or 0.05% fluoride, avoiding the use of toothpastes that increase the risk of aspiration.<sup>29</sup>

Due to the high prevalence of dental agenesis, the families of patients with WHS should be made aware of the importance of prevention from a very young age, in an attempt to preserve the temporary teeth for as long as possible.<sup>23</sup> Radiological examinations starting at 5 years of age are indicated for confirming the diagnosis of agenesis versus the possibility of a dental eruption delay.<sup>18</sup> Although orthopantomography is the radiographic technique of choice for detecting dental agenesis, the poor collaboration that these patients often present hinders its use; intraoral radiographs are therefore an option.<sup>22</sup>

Abnormalities of the intermaxillary relationship and dental malocclusions result in a considerable percentage of these patients being candidates for orthopedic and orthodontic treatments, provided the medical determinants (e.g., refractory epilepsy), degree of collaboration and the level of oral hygiene do not contraindicate these treatments (Figure 2). Bruxism is the most prevalent adverse habit in individuals with WHS. To manage this habit, botulinum toxin injections have been administered to certain patients with developmental disabilities, as has

TABLE 3 Dental management of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome

<b>Medical considerations</b>	Uncontrolled seizures are an indication for referral to a hospital center Cognitive delay can entail a low degree of collaboration Risk of bronchoaspiration
<b>Access and position in the dental chair</b>	Patients who use wheelchairs can be treated in their wheelchair (if reclinable) or will need to be transferred to the dental chair
<b>Communication</b>	Almost half of the patients communicate with single words, while some are able to put together simple phrases Augmentative communication methods can be useful (gestures/bimodal language or pictograms) The presence of caregivers in the dental office should be assessed
<b>Informed consent</b>	Risk of epileptic seizure Possibility of performing protective containment, if necessary Risk of bronchoaspiration
<b>Anesthesia and sedation</b>	There are no contraindications for administering local anesthesia The recommendation is to contact the physician before administering drug sedation to polymedicated patients Cases of malignant hyperthermia associated with general anesthesia have been reported
<b>Dental treatment</b>	Prophylaxis for infectious endocarditis when this is indicated by the official guidelines Powerful aspiration system for procedures in which water is employed
<b>Drug prescription</b>	Avoid drugs that might interfere with the patient's standard medication (e.g., antiepileptic drugs, neuroleptics and antithrombotic agents)
<b>Prevention and oral hygiene</b>	Oral administration Dietary counselling Assisted toothbrushing using toothpaste with 1450 ppm of fluoride Nasogastric tube feeding or percutaneous endoscopic gastrostomy Assisted toothbrushing or moist gauze, imbued with 0.12% chlorhexidine or 0.05% fluoride To avoid aspirations, do not use toothpaste

music therapy and specific physical therapy techniques<sup>30</sup>; however, their efficacy in WHS has not been definitely demonstrated.

Due to the idiosyncrasies of this group, the recommendation is to develop a specific informed consent document that mentions the possibility of an epileptic seizure occurring during the dental consultation, the possibility of bronchoaspiration when performing procedures that require water, and the need to use drug sedation and/or protective containment, always in agreement with the family and in accordance with current legislation. Table 3 details the main guidelines for the approach for these patients in the dental setting.

## 5 | CONCLUSIONS

Dentists should participate in the multidisciplinary approach for patients with WHS, to complete the phenotypic findings, diagnose oral disorders early and establish a prevention program for oral health, given

that this approach promotes the patients' quality of life.

The objectives of the prevention strategy since ages past includes preserving the temporary dentition for as long as possible. Caregivers should be instructed on how to achieve appropriate assisted oral hygiene, encouraging the use of fluoride and attending periodic dental check-ups every 6 months. Starting at 5 years of age, the recommendation is to perform radiological tests to rule out the presence of dental agenesis and taurodontism.

WHS per se is not an absolute contraindication for any type of dental procedure. The main determinants for providing dental treatment in the dental clinic to patients diagnosed with WHS are epilepsy and the degree of intellectual disability, especially when the latter entails deficient collaboration.

## CONFLICTS OF INTEREST

All the authors declare that there are not conflicts of interest to disclose.

## REFERENCES

- 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.* 2008;148(4):246-251.
- Zollino M, Di Stefano C, Zampino G, et al. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;94(3):254-261.
- Battaglia A, South S, Carey JC. Clinical utility gene card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(4):492.
- Blanco-Lago R, Málaga-Diéguez I, Granizo-Martínez JJ, et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de una cohorte española de 51 casos y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.* 2017;64(9):393-400.
- 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(10):674-679.
- Paradowska-Stolarz AM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) - Literature review on the features of the syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2014;23(3):485-489.
- Rezai S. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS), a case report and review of literature. *J Pediatr Neonatal Care.* 2016;5(1).
- Hammond P, Hannes F, Suttie M, et al. Fine-grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(1):33-40.
- Maas NMC, Van Buggenhout G, Hannes F, et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). *J Med Genet.* 2008;45(2):71-80.
- Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C.* 2015;169(3):216-223.
- Battaglia A, Carey JC, Viskochil DH, Cederholm P, Opitz JM. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): a history in pictures. *Clin Dysmorphol.* 2000;9(1):25-30.
- Malvestiti F, Benedicenti F, De Toffol S, et al. Case report recombinant chromosome 4 from a familial pericentric inversion: prenatal and adulthood Wolf-Hirschhorn phenotypes. *Case Rep Genet.* 2013; 2013.
- Zollino M, Murdolo M, Marangi G, et al. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet.* 2008;148(4):257-269.
- Limeres J, Serrano C, De Nova JM, et al. Oral manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome : genotype-phenotype correlation analysis. *J Clin Med.* 2020;9(11):3556.
- Blanco-Lago R, Málaga-Diéguez I, García-Peñas JJ, García-Ron A. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Serie de 27 pacientes: características epidemiológicas y clínicas. Situación actual de los pacientes y opinión de sus cuidadores respecto al proceso diagnóstico. *Rev Neurol.* 2013;57(02):49.
- Wu-Chen WY, Christiansen SP, Berry SA, Engel WK, Fray KJ, Summers CG. Ophthalmic manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome. *J AAPOS.* 2004;8(4):345-348.
- Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Brothman AR, Galasso C. Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: Experience with 15 cases. *Pediatrics.* 1999;103(4 Pt 1):830-836.
- Nieminen P, Kotilainen J, Aalto Y, Knuutila S, Pirinen S, Thesleff I. MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia. *J Dent Res.* 2003;82(12):1013-1017.
- Juuri E, Balic A. The biology underlying abnormalities of tooth number in humans. *J Dent Res.* 2017;96(11):1248-1256.
- Breen GH. Taurodontism, an unreported dental finding in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *ASDC J Dent Child.* 1998;65(5):344-345, 356.
- Laganà G, Venza N, Borzabadi-Farahani A, Fabi F, Danesi C, Cozza P. Dental anomalies: prevalence and associations between them in a large sample of non-orthodontic subjects, a cross-sectional study. *BMC Oral Health.* 2017;17(1).
- Babich SB, Banducci C, Teplitsky P. Dental characteristics of the Wolf-Hirschhorn syndrome: a case report. *Spec Care Dentist.* 2004;24(4):229-231.
- Johnston NJ, Franklin DL. Dental findings of a child with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Int J Paediatr Dent.* 2006;16(2):139-142.
- Modesto A, Moreno LM, Krahn K, King S, Lidral AC. MSX1 and orofacial clefting with and without tooth agenesis. *J Dent Res.* 2006;85(6):542-546.
- Roberts T, Stephen LXGG, Fieggen K, Beighton P. Wolf-Hirschhorn syndrome; oro-dental manifestations and management. *J Clin Pediatr Dent.* 2009;34(2):173-176.
- Nevado J, Ho KS, Zollino M, et al. International meeting on Wolf-Hirschhorn syndrome: update on the nosology and new insights on the pathogenic mechanisms for seizures and growth delay. *Am J Med Genet Part A.* 2020;182(1):257-267.
- Cornacchio ALP, Burneo JG, Aragon CE. The effects of antiepileptic drugs on oral health. *J Can Dent Assoc.* 2011;77.
- Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, et al. Prevention of viridans group streptococcal infective endocarditis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021.
- Cardona-Soria S, Cahuana-Cárdenas A, Rivera-Baró A, Miranda-Rius J, Martín de Carpi J, Brunet-Llobet L. Oral health status in pediatric patients with cerebral palsy fed by oral versus enteral route. *Spec Care Dent.* 2020;40(1):35-40.
- Lang R, White PJ, Machalíček W, et al. Treatment of bruxism in individuals with developmental disabilities: a systematic review. *Res Dev Disabil.* 2009;30(5):809-818.

**How to cite this article:** Serrano Martín C, Fernández Feijoo J, García Mato E, et al. "A practical approach to dental care for patients with Wolf-Hirschhorn syndrome". *Spec Care Dentist.* 2022;42:137-142. <https://doi.org/10.1111/scd.12644>

## ARTÍCULO 2

Confirmando que mi contribución en esta publicación ha sido la participación en el diseño (ficha de exploración odontológica estandarizada), en la fase clínica (captación de pacientes, exploración odontológica) y en la interpretación de dichos datos.

El contenido de esta publicación se reproduce parcialmente en la sección de introducción (1.3), en la de pacientes y métodos (3.1, 3.2, 3.4, 3.5), en la de resultados (4.1, 4.2, 4.3) y en la de discusión (5.2).






Todos los autores del artículo que se detalla a continuación están en posesión del grado de doctor.

- Limeres, J., Serrano, C., De Nova, J. M., Silvestre-Rangil, J., Machuca, G., Maura, I., Ruiz-Villandiego, J. C., Diz, P., Blanco-Lago, R., Nevado, J., & Diniz-Freitas, M. (2020). Oral manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3556.
- <https://doi.org/10.3390/jcm9113556>
- Factor de impacto: 4,242 (Q1)



Article

## Oral Manifestations of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis

Jacobo Limeres <sup>1</sup>, Candela Serrano <sup>1</sup>, Joaquin Manuel De Nova <sup>2</sup>, Javier Silvestre-Rangil <sup>3</sup>, Guillermo Machuca <sup>4</sup>, Isabel Maura <sup>5</sup>, Jose Cruz Ruiz-Villandiego <sup>6</sup>, Pedro Diz <sup>1,\*</sup>, Raquel Blanco-Lago <sup>7</sup>, Julian Nevado <sup>8,9,10</sup> and Marcio Diniz-Freitas <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Medical-Surgical Dentistry Research Group (OMEQUI), Health Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), University of Santiago de Compostela (USC), 15782 Santiago de Compostela, Spain; jacobolimeres@usc.es (J.L.); cande.s.martin@gmail.com (C.S.); marcio.diniz@usc.es (M.D.-F.)
  - <sup>2</sup> Department of Stomatology IV, School of Dentistry, University Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain; denova@odon.ucm.es
  - <sup>3</sup> Department of Stomatology, University Hospital Doctor Peset-FISABIO, 46017 Valencia, Spain; silranja@uv.es
  - <sup>4</sup> Department of Special Care in Dentistry, School of Dentistry, University of Seville, 41009 Sevilla, Spain; gmachuca@us.es
  - <sup>5</sup> Service of Pediatric Dentistry, Barcelona University Children's Hospital HM Nens, 08009 Barcelona, Spain; ismaurasol@hotmail.com
  - <sup>6</sup> Service of Special Care in Dentistry, Quirón Hospital, 200012 San Sebastián, Spain; ruizvill@mac.com
  - <sup>7</sup> Service of Neuropediatrics, University Hospital Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain; rablabul@hotmail.com
  - <sup>8</sup> Medical and Molecular Genetics Institute (INGEMM), La Paz University Hospital, IdiPAZ, 28046 Madrid, Spain; jnevado@salud.madrid.org
  - <sup>9</sup> Institute of Rare Diseases Research (IIER) & Centre for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain
  - <sup>10</sup> ERN (European Reference Network)-ITHACA, La Paz University Hospital, 28046 Madrid, Spain
- \* Correspondence: Pedro.diz@usc.es

Received: 24 September 2020; Accepted: 31 October 2020; Published: 4 November 2020



**Abstract:** Background: Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a rare disease caused by deletion in the distal moiety of the short arm of chromosome 4. The objectives of this study were to report the most representative oral findings of WHS, relate them with other clinical characteristics of the disease, and establish possible phenotype-genotype correlation. Methods: The study was conducted at 6 reference centers distributed throughout Spain during 2018–2019. The study group consisted of 31 patients with WHS who underwent a standardized oral examination. Due to behavioral reasons, imaging studies were performed on only 11 of the children 6 years of age or older. All participants had previously undergone a specific medical examination for WHS, during which anatomical, functional, epilepsy-related, and genetic variables were recorded. Results: The most prevalent oral manifestations were delayed tooth eruption (74.1%), bruxism (64.5%), dental agenesis (63.6%), micrognathia (60.0%), oligodontia (45.5%), and downturned corners of the mouth (32.3%). We detected strong correlation between psychomotor delay and oligodontia ( $p = 0.008$ ; Cramér's V coefficient, 0.75). The size of the deletion was correlated in a statistically significant manner with the presence of oligodontia ( $p = 0.009$ ; point-biserial correlation coefficient, 0.75). Conclusion: Certain oral manifestations prevalent in WHS can form part of the syndrome's phenotypic variability. A number of the characteristics of WHS, such as psychomotor delay and epilepsy, are correlated with oral findings such as oligodontia and bruxism. Although most genotype-phenotype correlations are currently unknown, most of them seem to be associated with larger deletions, suggesting that some oral-facial candidate genes might be outside the critical WHS region, indicating that WHS is a contiguous gene syndrome.

**Keywords:** Wolf-Hirschhorn syndrome; 4p-; stomatognathic diseases; oral manifestations; genotype

## 1. Introduction

Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a developmental disorder caused by subtelomeric deletion in the distal region of the short arm of chromosome 4 (4p16.3) [1]. Chromosomal microarray techniques showed that a considerable percentage of patients have other cytogenetic aberrations in addition to deletion, such as unbalanced de novo translocations, inverted duplications, and pericentric inversions [2–5].

The disease is considered rare and has an estimated prevalence of 1/50.000 births, with a predominance among the female sex of 2:1 [6]. Although patients with WHS have fragile health for the first years of their life, their mean life expectancy is more than 30 years [7]. To date, more than 300 cases of WHS have been documented in the medical literature, which helped characterize its phenotypic spectrum [7]. An almost pathognomonic finding in these patients is the characteristic “Greek warrior helmet” facies, which consists of a prominent glabella, wide forehead, arched eyebrows, hypertelorism, exophthalmos, epicanthal folds, wide nasal bridge, large nose, short philtrum, micrognathia, and a large mouth with downturned corners (Figure 1) [8]. In addition to this unique facial phenotype, the fundamental manifestations of this polymalformative syndrome in its “classical” presentation include developmental delay, intellectual disability, and epilepsy [9].



**Figure 1.** Wolf-Hirschhorn syndrome with characteristic “Greek warrior helmet” facial phenotype.

The core WHS phenotype is due to the haploinsufficiency of several intimately related genes, which include WHSC1, WHSC2, SLBP, and LETM1 [2,3]. Subsequently, additional genes were identified of which the deletion is necessary for the phenotypic expression to be complete, which include FGFR1, CPLX1, CTBP1 and PIGG [5,10]. A number of these genes, such as WHSC1 and FGFR1, are considered candidates for determining the craniofacial phenotype [11,12]. Recent studies based on exome-sequence analysis confirmed that point mutations in the critical NSD2 region (WHSC1) are related to the orofacial phenotype [13] and with numerous other characteristics of the syndrome [14]. However, patients were identified with deletions in the critical WHS region (including WHSC1 and tLETM1) who showed none of the characteristic facial features [15]. Correlation between genetic abnormalities and the craniofacial phenotype has, therefore, still not been definitively clarified.

Up to now, the oral manifestations of this syndrome have aroused little interest in the scientific literature. However, and paradoxically, an early and initial suspected diagnosis can be established on the basis of facial traits [16], which requires a thorough examination of the oral cavity. The most numerous series published to date on the general clinical manifestations of WHS (87 patients) indicated that approximately 50% of individuals with this disease have some type of dental abnormality [17]. Nevertheless, most of the available information in the dental literature comes from individual case studies that, in turn, were included in narrative reviews [16,18], except for a series of 7 Finnish patients with WHS in whom the genetic bases of dental agenesis were investigated [19].

The aims of this cross-sectional study were to assess the oral manifestations of WHS in a convenience sample of Spanish patients, and determine whether the oral findings were correlated with other clinical characteristics of WHS, including genotype-phenotype correlations.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Patient Selection

Through the Spanish Wolf-Hirschhorn Syndrome Association (AESWH), we contacted the families of 45 patients with WHS during 2018–2019. The families were informed in writing about the study objectives, and their informed consent was obtained for using the clinical and photographic information. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2008) and approved by the Research Ethics Committee of La Paz University Hospital, Madrid, Spain (PI-2734).

All participants had previously undergone a specific and regulated medical examination for WHS, during which anatomic disorders, clinical findings/comorbidities, developmental abnormalities, and epilepsy-related data were recorded (Table S1). These variables had already been reported and employed for analyzing the Spanish-based cohort of WHS to which the patients in this study belong [4,5,20].

### 2.2. Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Array Analysis

DNA was quantified using PicoGreen (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA). A genomewide scan of 850,000 tag SNPs was conducted at the Medical and Molecular Genetics Institute (INGEMM) using Illumina CytoSNP-850k BeadChip according to the manufacturer's specifications (Illumina, San Diego, CA, USA). GenCall scores  $< 0.15$  at any locus were considered "no-calls". Image data were analyzed using the Chromosome Viewer tool contained in Genome Studio (Illumina, San Diego CA, USA). The metric that we employed was the logR ratio, which is the log (base 2) ratio of the observed normalized R value for an SNP divided by the expected normalized R value (under the manufacturer's specifications). In addition, allele-frequency analysis was applied to all SNPs, and genomic positions were based on GRCh37. We determined the size of the deletion and, in cases in which deletion was associated with duplication, the size of the duplication.

### 2.3. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification

We employed multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) kit p096 to determine deletions/duplications in the 4p16.3 region. Reactions were performed according to the manufacturer's recommendations (MRC Holland, Amsterdam, The Netherlands). Products were analyzed using a fragment analyzer sequencer (ABI 3730XL; Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and 500Liz as the internal size standard. Data analysis was performed using Coffalyser (MRC, Amsterdam, The Netherlands).

### 2.4. Clinical and Radiological Oral Examination

To facilitate their participation, we established a network of 6 reference dental centers distributed strategically throughout Spain (Seville, Madrid, Valencia, Barcelona, San Sebastián, and Santiago

de Compostela). A calibration meeting was held with each center's representatives to record, in a standardized manner, the patients' dental history, and the results of clinical and radiological oral examination. All patients 6 years and older underwent orthopantomography; cone-beam computed tomography was requested for those patients who presented malformations of the maxillofacial bones or suspected cleft palate.

We collected the following information from each patient: degree of cooperation (based on the number of dental team members necessary to perform the oral examination); examination of the oral cavity with special emphasis on the presence of downturned corners of the mouth, abnormal frenula, cleft lip/palate, ogival palate (high and narrow palate), tooth-eruption chronology, morphological (e.g., peg-shaped teeth, microdontia), numerical (e.g., dental agenesis, oligodontia), and structural (e.g., enamel hypoplasia) tooth abnormalities, and gingival status (basic periodontal examination); intermaxillary relationships and tooth malocclusions in the sagittal, transverse, and vertical planes; and the presence of harmful habits (e.g., bruxism).

### 2.5. Statistical Analysis

We employed the chi-squared test to study the association between 2 nominal categorical variables, and Fisher's exact test to study the association between 2 dichotomous variables. To determine the magnitude of association between 2 categorical variables, we applied Cramér's V coefficient (CVC), which is applied to the chi-squared coefficient. We considered that the association between the variables was weak when  $V \leq 0.25$ , moderate when  $0.25 < V < 0.70$ , and strong when  $V \geq 0.70$ . To quantify the correlation between a dichotomous and a continuous variable, we employed the point-biserial correlation coefficient (CC), a derivative of Pearson's correlation coefficient. We considered that the association between variables was weak when  $r < 0.30$ , moderate when  $0.30 \geq r \leq 0.70$ , and strong when  $r > 0.70$ . We considered statistically significant only those correlations in which the null hypothesis was rejected in the independence test ( $p$  value  $< 0.05$ ) and with a strong degree of association (CVC or  $CC > 0.70$ ).

### 3. Results

The study group consisted of 31 patients (68.8% of all AESWH members), with a mean age of  $9.5 \pm 3.6$  years, with a predominance of the female sex (67.7%). Table 1 lists the participants' anatomical characteristics and their clinical peculiarities/comorbidities, Table 2 describes the developmental abnormalities and epilepsy characteristics, and Table 3, Figure 2, and Table S2 show the results of the genetic study.

**Table 1.** Anatomical characteristics and clinical findings/comorbidities in study-group patients with Wolf-Hirschhorn syndrome ( $n = 31$ ).

Anatomical Variables			Comorbidities	
Sex	Female	$n = 21$ (67.7%)	Cardiopathy	$n = 13$ (41.9%)
	Male	$n = 10$ (23.2%)	Nephrologic–urologic abnormalities	$n = 18$ (58.1%)
Mean age, years		$9.5 \pm 3.6$ (2.2–20.7)	Ophthalmologic manifestations	$n = 19$ (61.3%)
Weeks of gestation		$30.8 \pm 3.3$ (range 23–39)	Otorhinolaryngologic manifestations	$n = 15$ (48.4%)
Mean weight, g *		$1865.0 \pm 527.8$ (range 800–3440)	Recurrent respiratory infections	$n = 14$ (45.2%)
Mean height, cm *		$43.3 \pm 3.9$ (range 34–52)	Central nervous system malformations	$n = 15$ (48.4%)
Mean cranial circumference, cm *		$36.7 \pm 2.5$ (range 30–41)	Gastrostomy carrier	$n = 3$ (9.7%)
Growth delay		$n = 22$ 71.0%	Other surgical history	$n = 21$ (67.7%)

\* At birth.

**Table 2.** Developmental abnormalities and epilepsy characteristics of study-group patients with Wolf-Hirschhorn syndrome ( $n = 31$ ).

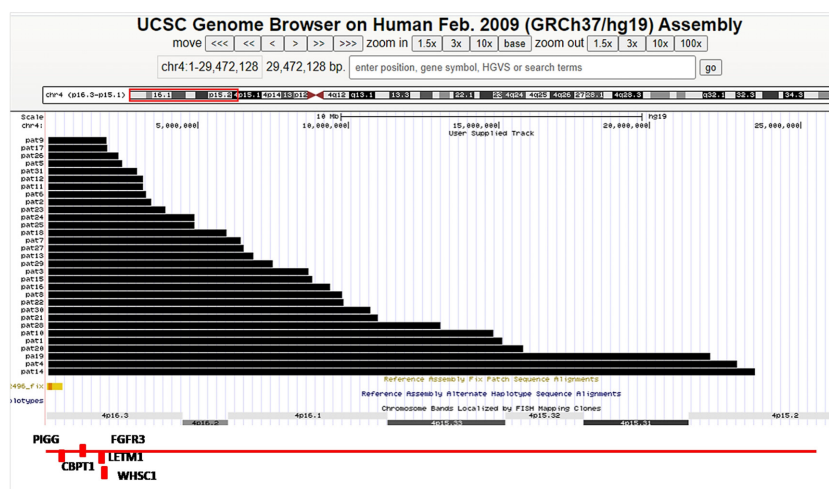
Developmental Abnormalities		Epilepsy Characteristics	
Head control	$n = 30$ (96.8%)	Diagnosis of epilepsy	$n = 31$ (100%)
Active sitting	$n = 21$ (67.7%)	Age at onset, months	$9.9 \pm 5.0$ (range 0–24)
Walking with support	$n = 20$ (64.5%)	Seizures triggered by fever	$n = 12$ (38.7.0%)
Independent walking	$n = 11$ (35.5%)	Seizures not triggered by fever	$n = 7$ (22.5%)
Autonomous feeding	$n = 6$ (19.4%)	Seizures triggered by fever and other conditions	$n = 12$ (38.7%)
Sphincter control	$n = 25$ (80.6%)	Status epilepticus	$n = 14$ (45.2%)
Interaction with environment	$n = 28$ (90.3%)	Admission to intensive care due to status epilepticus	$n = 11$ (35.5%)
Communication by gestures/pictograms	$n = 19$ (61.3%)	Tonic-clonic seizures	$n = 21$ (67.7%)
Emits single words	$n = 10$ (32.3%)	Atypical absences	$n = 17$ (54.8%)
Emits simple phrases	$n = 4$ (12.9%)	Seizure-free period $\geq 2$ years	$n = 12$ (38.7%)
Psychomotor development level *	$139.1 \pm 47.8$ (range 36–230)	AED use	$n = 26$ (83.9%)
Psychomotor delay *	$18.4 \pm 10.1$ (range 1–33)	Uses AEDs in monotherapy	$n = 17$ (54.8%)
Number of comorbidities that affect development	$6.8 \pm 3.1$ (range 1–13)	Valproic acid use	$n = 16$ (51.6%)
		Levetiracetam use	$n = 14$ (45.1%)

AEDs, antiepileptic drugs; \* units listed in Table S1.

**Table 3.** Genetic analysis of study-group patients with Wolf-Hirschhorn syndrome ( $n = 31$ ).

Genetic-Alteration Type	Number of Cases
<b>Terminal deletions</b>	
Simple 4p- terminal deletions	16 (51.60%)
4p- terminal deletions and additional terminal duplications in other chromosomes *	13 (41.95%)
4p- terminal deletions and additional genomic interstitial duplications	2 (6.45%)
<b>Interstitial deletions</b>	0 (0%)

\* Originated by unbalanced translocations either de novo or inherited. Mean size of 4p- terminal deletions was  $8.6 \pm 6.1$  Mb (range, 1.9–23.5 Mb), and the mean size of additional duplications was  $2.3 \pm 3.6$  Mb (range, 0–15.0).



**Figure 2.** Deletions (black bars) observed in unrelated individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome. \*, cases with additional rearrangements. Location of 4p cytogenetic bands and known genes of their critical region (#) produced using UCSC genome browser version GRCh37/hg19 (International Human Genome Sequencing Consortium 2004).

### 3.1. Clinical and Radiological Oral Examination

For 15 patients (48.3%), the oral examination was performed without forceful restraint, 10 (32.2%) required moderate restraint, and 6 (19.3%) required heavy restraint. Of the 23 patients who were 6 years of age or older, imaging studies were performed in only 11 due to behavioral reasons.

Upon examining the oral cavity, we observed that 10 patients (32.3%) had downturned corners of the mouth, and 4 (12.9%) had abnormal frenula. We detected cleft lip/palate in 5 patients (16.1%), and ogival palate in 5 more (16.1%).

With regard to dental abnormalities, 23 patients (74.1%) had delayed tooth eruption, 8 (25.8%) had microdontia, 8 (25.8%) had at least 1 peg-shaped tooth, and 2 (6.4%) had fused teeth. Of the 11 patients whose age and level of cooperation allowed for radiological tests, 7 (63.6%) showed dental agenesis and 5 (45.5%) showed oligodontia (Figure 3). The most affected teeth were the second molars in the temporary teeth and the second premolar in the permanent teeth (Table 4). Radiological findings also included 2 cases (18.1%) of taurodontism. We observed dental attrition in 26 patients (83.8%), caries in 7 (22.5%), and enamel hypoplasia in 3 (9.6%).



**Figure 3.** Oligodontia in a patient with Wolf-Hirschhorn syndrome.

**Table 4.** Dental agenesis in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome.

	Upper Teeth		Lower Teeth	
		<i>n</i> (%)		<i>n</i> (%)
Temporary teeth <i>n</i> = 18	Lateral incisor	2 (11.1)	Lateral incisor	-
	Second molar	8 (44.4)	Second molar	8 (44.4)
Definitive teeth <i>n</i> = 47	Central incisor	-	Central incisor	2 (4.2)
	Lateral incisor	8 (17.0)	Lateral incisor	4 (8.5)
	Canine	-	Canine	1 (2.1)
	First premolar	5 (10.6)	First premolar	-
	Second premolar	12 (25.5)	Second premolar	7 (14.9)
	First molar	1 (2.1)	First molar	-
	Second molar	2 (4.2)	Second molar	5 (10.6)

*n*, number of cases of dental agenesis.

Of the 19 patients who were 6 years of age or older and for whom the basic periodontal examination was completed, 4 (21.0%) had healthy gums, 10 (52.6%) had bleeding upon probing, and 5 (26.3%) had bleeding and calculi.

The examination of the intermaxillary relationship could be completed in only 15 patients due to behavioral issues. We diagnosed Angle's Class II due to micrognathia or retrognathia in 9 (60.0%) patients, crossbite in 5 (33.3%), and overbite in 7 (31.8%) (Table 5). We recorded persistent bruxism in 20 patients (64.5%), 7 (22.5%) had a non-nutritive sucking habit, and 5 (16.1%) presented nibbling.

**Table 5.** Intermaxillary relationships and tooth malocclusions in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome.

	Sagittal Plane	Transverse Plane	Vertical Plane
	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 15	<i>n</i> = 15
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Class I	4 (26.6)	Normal occlusion	6 (40.0)
Class II	9 (60.0)	Crossbite	7 (46.6)
Class III	2 (13.3)	Scissor bite	2 (13.3)
Overjet	4 (26.6)		
Anterior crossbite	3 (20.0)		

*n*, number of examined patients; *n*, number of patients who satisfied a specific condition.

Oral findings were not correlated with each other except for the downturned corners of the mouth, which was moderately correlated with the presence of a high-arched (ogival) palate ( $p = 0.031$ ; CVC, 0.37).

### 3.2. Correlations between Systemic Findings, Genetic Variables, and Oral Manifestations

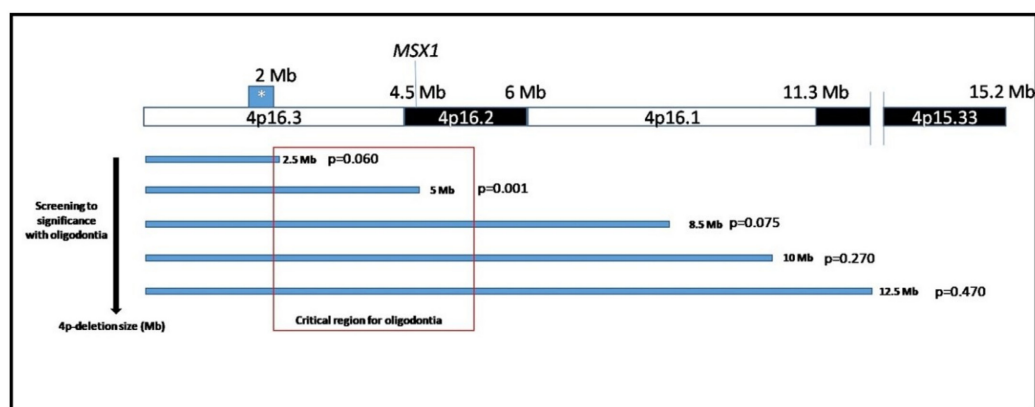
We found no statistically significant correlations between anatomical variables and oral findings; however, there was moderate positive correlation between weight and micrognathia/Class II ( $p = 0.040$ ; CC = 0.57), and between height and micrognathia/Class II ( $p = 0.036$ ; CC = 0.58). There was moderate negative correlation between cranial circumference and the presence of abnormal frenula ( $p = 0.003$ ; CC = -0.51; Table S3). We also observed moderate correlation between bruxism and the patient's sex, which suggests a predominance for the male sex ( $p = 0.042$ ; CVC = 0.37; Table S3).

After analyzing the relationship between clinical findings/comorbidities and oral manifestations, we found no statistically significant correlations; however, we detected a tendency toward correlation between cardiac defects and micrognathia/Angle's Class II ( $p = 0.035$ ; CVC = 0.69; Table S4).

In terms of developmental abnormalities, we detected strong correlation between psychomotor delay and oligodontia ( $p = 0.008$ ; CVC = 0.75; Table S5).

We found no statistically significant correlations between epilepsy-related data and oral findings, but there was moderate correlation between spasms and abnormal frenula ( $p = 0.013$ ; CVC = 0.68) and between the onset of febrile seizures and crossbite ( $p = 0.035$ ; CVC = 0.69; Table S6). We also found a tendency towards correlation between total number of assayed antiepileptic drugs and bruxism ( $p = 0.065$ ; CVC = 0.45), and a tendency towards positive correlation between degree of seizure control and bruxism ( $p = 0.065$ ; CVC = 0.54).

After analyzing the genetic variables, we found that the size of the deletion was correlated in a statistically significant manner with the presence of oligodontia ( $p = 0.009$ ; CC = 0.75); mean deletion size in individuals with oligodontia was  $8.1 \pm 3.9$  Mb vs.  $2.6 \pm 0.6$  Mb in those without oligodontia. After distributing the deletion sizes into clusters on the basis of clinical manifestations of WHS and a previous classification [3] (< 2.5 >, < 5 >, < 8.5 >, < 10 >, < 12.5 >, and < 13 > Mb), we found statistically significant correlation only when comparing deletions < 5 Mb vs. > 5 Mb in relation to the presence of oligodontia ( $p = 0.001$ ; Figure 4).



**Figure 4.** *p*-arm of chromosome-4 screening in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia. Open square red area is minimal region associated with oligodontia in our cohort (2.3–5.5 Mb). Remarkably, *MSX1* gene is placed at 4.85 Mb from telomere.

There was also moderate correlation between the size of the duplication and crossbite ( $p = 0.047$ ; CC = 0.56), and between size of duplication and bruxism ( $p = 0.014$ ; CC = 0.44; Table S7).

#### 4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to date of a case series of WHS focused on oral findings and its correlation with the syndrome's other clinical and genotypic characteristics. The results of anatomical abnormalities, clinical findings/comorbidities, development abnormalities, and epilepsy-related and genetic-study data primarily agree with those obtained in the Spanish-based WHS cohort and were already discussed in previous publications [4,5,20].

In this study, the prevalence of downturned corners of the mouth (1 of every 3 patients) was lower than that reported in previous publications, given that a number of authors it a finding that forms part of the facial-phenotype characteristic of WHS [8,17]. This discrepancy can be affected by various factors such as phenotype severity, observer subjectivity, and the definition of the finding, which in some cases was identified as “distinct mouth” [7,21]. Downturned corners of the mouth are also a frequent finding among patients with chromosome 9q subtelomere deletion syndrome (9qSTDS), one of the most common clinically recognizable syndromes of subtelomere deletions. Individuals with

this syndrome also have other characteristics similar to those of patients with WHS, such as gross motor delay, congenital heart defects, and epilepsy [22].

In the literature, studies indicated that abnormal frenula are an uncommon oral manifestation in patients with WHS [18], which has been reported in only an isolated case [6,23]. However, frenulum abnormalities can be an extremely useful indicator in diagnosing a number of syndromic conditions [24]. For example, frenum hyperplasia detected in a number of the patients of the present series was considered an important diagnostic finding in Ellis-van Creveld syndrome (caused by mutations in the EVC1 and EVC2 genes located on chromosome 4p16), which also share other oral manifestations with WHS such as peg-shaped teeth, agenesis, oligodontia, eruption delay, and microdontia [25].

Micrognathia is considered one of the components of the characteristic facial phenotype of WHS [7,17], and our results agree with those in the literature, which estimate a prevalence of > 50% [18]. Micrognathia is a common finding in some of the most common chromosome abnormalities, such as 18p deletion [26]. In micrognathia, the tongue is positioned towards the back and projected in a retrograde direction towards the hard palate, causing a high-arched palate [18]. Cleft lip/palate appears in approximately 25–50% of cases [7], a rate substantially higher than that detected in this series. Considering that isolated cleft palate and high-arched palate might represent the same entity, their joint prevalence would exceed 60% [18]; even assuming this proposal, this rate is surprisingly double that recorded in the present series. Micrognathia, glossoptosis, and respiratory problems constitute the Pierre Robin sequence to which isolated cleft palate was subsequently added. Robin anomalad is related to various genetic syndromes, especially Stickler syndrome [27], followed by Treacher Collins syndrome [28]. MSX1 mutations are observed in the Pierre Robin sequence, and deletion of an MSX1 fragment (4p16.3) located in the WHS critical region can cause a number of the syndrome's facial characteristics [29].

In 3 of every 4 patients, dental eruption was delayed. The first published reports of WHS suggested that delay in tooth development was a common finding in these patients [30]. Subsequently, the prevalence of delayed dental eruption in WHS was estimated to be 50% [17] and could be clinically identified by the persistence of deciduous teeth [16,17]. Delayed tooth eruption, tooth anomalies, and dental agenesis are also typical findings in patients with 22q11 deletion syndrome who also frequently have congenital heart malformations [31]. We found peg-shaped teeth in 1 of every 4 patients, with the same proportion for microdontia, and almost 1 of every 5 patients who had undergone radiography was diagnosed with taurodontism. Although these abnormalities in tooth size and shape were mentioned in the literature regarding WHS, their prevalence has not been specified [7,17], and most available information corresponds to individual case studies [32–34].

In line with our results, other studies suggested that dental agenesis and oligodontia are common findings in WHS [2,19]. Posterior teeth are most often affected [16], especially permanent second premolars [19]. Oligodontia is a finding that also affects approximately half of the patients with Williams syndrome (7q11.23 deletion) [35].

Almost 80% of the patients of the present series had gingival inflammation (bleeding on probing or spontaneous). Although it was suggested that patients with WHS can express some type of immunodeficiency [36,37] that might potentially compromise gingival health, it seems more plausible to attribute this finding to deficient oral hygiene [16], which could also be exacerbated in patients who take hydantoins to control their epilepsy. In a patient group with WHS who had undergone an oral-hygiene regimen under their guardian's control, there was significant reduction in the rate of gingival inflammation [34].

References regarding malocclusions in WHS are scarce, and a < 10% prevalence was estimated [38]. However, more than half of our patients were Angle's Class II, presumably due to the micrognathia (mandibular hypoplasia), mandibular retrognathia (abnormal posterior positioning of the mandible), and other predisposing factors such as finger sucking. Mandibular retrognathia is a common finding in patients with 1p36 deletion syndrome—the most common deletion after 22q11.2 deletion [39]—and in patients with 5p deletion syndrome (Cri du chat syndrome) [40]. Malocclusion and crowding

are the most frequent dental problems in patients with 22q13 deletion syndrome, also known as Phelan-McDermid syndrome [41].

Bruxism was observed in almost 2 of every 3 patients of the present series, an unprecedented finding, although cases of severely worn dentition in patients with WHS were reported [19]. Its prevalence is predominant in the male sex (9 of 10 male patients vs. 11 of 21 female patients), which suggests that the presence of bruxism could be related to deletion size; however, this hypothesis was confirmed in only the case of duplications. Moreover, the male sex was confirmed to constitute a significant risk factor related to bruxism in the general pediatric population (excluding patients with systemic diseases, syndromes, or neurological or psychiatric disorders [42]). The etiology of bruxism seems to involve certain genes that encode neurotransmitter membrane transport proteins, particularly serotonin and dopamine [43]. In this respect, bruxism and epilepsy in WHS might share a number of genetic abnormalities, as occurs in early infantile epileptic encephalopathy Type 4, which has been related to mutations in the STXBP1 gene, which participates in the pathway of neurotransmitters, including dopamine, and in which 80% of patients have diurnal bruxism [44]. Bruxism in patients with WHS could constitute an indicator of epilepsy severity due to its correlation with the total number of assayed antiepileptic drugs; paradoxically, however, epilepsy control was better among patients with bruxism. The discussion of these findings exceeds the objectives of the present study.

Although the core phenotype of WHS includes atypical facial appearance, mental delay, growth delay, and seizures, phenotypic variability has allowed for patients to be distributed into various categories, which generally correlate with the extent of 4p deletion [3,15]. None of these categories mentions oral manifestations, probably due to the difficulty entailed in diagnosing a number of dental abnormalities, especially in younger patients [19]. Although it appears that frequencies of certain oral manifestations are somewhat higher among patients with single deletions, there were no statistically significant differences with respect to patients with chromosomal rearrangements. This could be due to the limited sample size, but could also be the result of the difference in mean deletion size in the cases of single deletions vs. deletions with duplication (2.5 Mb of difference). There were also no significant differences detected between the two groups in terms of the other variables, such as psychomotor development and epilepsy characteristics. The strict relationship between psychomotor delay (which combines mental delay and growth delay) and oligodontia detected in the present study constitutes new information in the context of WHS. WHSC1 is part of the known critical region for WHS, and is considered the primary gene candidate implicated in global developmental delay [13,14,45]. WHSC1 was also implicated in the development of a number of the syndrome's facial manifestations [13,45]. Recently, 2 patients who had had hypodontia were reported to have loss-of-function alterations in WHSC1 [14].

Our results indicate that, around the 5 Mb region, there is a gene that is directly involved in oligodontia. MSX1 is a gene that is 4.9 Mb from the telomere [29,46] and represents the primary gene candidate for explaining tooth agenesis [29]. MSX1 haploinsufficiency was shown to be associated with oligodontia in patients with WHS [19], as the results of the present study seem to confirm, although patients who had had oligodontia with terminal deletions smaller than 2.7 Mb were reported [11]. Midline defects that include cleft palate and heart defects were observed in approximately half of WHS cases [46]. The two findings were also related to mutations in the MSX1 gene [47,48], which could help explain the moderate association between heart defects, micrognathia, and oligodontia detected in this study (Table S4). Cleft lip/palate and congenital heart defects appear only in patients with deletions larger than 5 [49] or even 10 Mb [50]. Accordingly, the significant correlation that we encountered between deletion size and oligodontia suggests that genes responsible for tooth agenesis are outside the critical area of WHS.

This study is not exempt from certain limitations. The lack of cooperation from some of the patients hindered the oral examination and/or impeded the radiological study, presumably in those with more severe phenotypes. We found no statistically significant differences in the mean size of 4p-terminal deletions between cooperative patients and those who required moderate/forceful restraint

to be able to perform the oral examination ( $8.5 \pm 6.3$  and  $8.6 \pm 6.2$  Mb, respectively). However, 26.6% of the cooperative patients had additional rearrangements compared with 68.7% of those who required moderate/forceful restraint. Additionally, the patient group's cross-sectional character and wide age range could have led to underdiagnosis of certain abnormalities. A number of correlations with a tendency towards statistical significance could have been affected by the restricted sample size.

## 5. Conclusions

Considering the abovementioned limitations of this study, certain oral manifestations prevalent in WHS such as delayed tooth eruption, bruxism, tooth agenesis (especially oligodontia), and micrognathia can form part of the syndrome's phenotypic variability. In addition, this information can be important for establishing dental requirements of these patients and their management in the dental setting. Correlation between psychomotor delay and oligodontia, and between a number of epilepsy characteristics and oral findings such as bruxism and cross-bite have not been reported to date, and represent new objectives for future investigations. The phenotype-genotype correlation of most of the oral findings is still unknown. Given the limitations of the sample size and the lack of previous publications on this issue, we cannot determine the repercussions of the additional rearrangements on the rate and nature of the syndrome's oral manifestations. However, the strong association that we found between the size of the 4p deletion and the presence of oligodontia, and between the size of the duplications and bruxism, warrant the search for new candidate genes likely beyond the critical WHS region, which would increase the complexity of the basic genomic defect.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3556/s1>. Table S1. Anatomical Variables, Clinical Findings, Developmental Abnormalities, Epilepsy Variables and Genetic Variables Analyzed in the Study Group. Table S2. 4p deletions and rearrangements size in the study group ( $n = 31$ ). Table S3. Association between Anatomical Variables and Oral Findings in Patients with Wolf-Hirschhorn Syndrome. Table S4. Association between Clinical Findings/Comorbidities and Oral Findings in Patients with Wolf-Hirschhorn Syndrome. Table S5. Association between Developmental Abnormalities and Oral Findings in Patients with Wolf-Hirschhorn Syndrome. Table S6. Association between Epilepsy Variables and Oral Findings in Patients with Wolf-Hirschhorn Syndrome. Table S7. Association between Genetic Variables and Oral Findings in Patients with Wolf-Hirschhorn Syndrome.

**Author Contributions:** conceptualization, J.L. and M.D.-F.; methodology, J.M.d.N., J.S.-R., G.M., I.M., J.C.R.-V., and R.B.-L.; formal analysis, P.D investigation, J.M.d.N., J.S.-R., G.M., I.M., J.C.R.-V., R.B.-L., and J.N.; writing—original draft, C.S.; writing—review and editing, J.L., P.D., J.N., and M.D.-F.; funding acquisition, J.N.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This study was supported by the Health Institute Carlos III (ISCIII) (FI18/01433) by JN.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the Spanish Wolf-Hirschhorn Syndrome Association (AESWH), especially Natalia Graña and all of the patients and their families who participated in the study.

**Conflicts of Interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

## References

1. Battaglia, A.; South, S.; Carey, J.C. Clinical utility gene card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* **2011**, *19*, 492. [[CrossRef](#)]
2. Maas, N.M.; Van Vooren, S.; Hannes, F.; Van Bugghenhout, G.; Mysliwiec, M.; Moreau, Y.; Fagan, K.; Midro, A.; Engiz, O.; Balci, S.; et al. The t(4;8) is mediated by homologous recombination between olfactory receptor gene clusters, but other 4p16 translocations occur at random. *Genet. Couns.* **2007**, *18*, 357–365. [[PubMed](#)]
3. 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. Part C* **2008**, *148C*, 257–269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Blanco-Lago, R.; Malaga-Dieguez, I.; Granizo-Martinez, J.J.; 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**, *64*, 393–400. [[PubMed](#)]

5. Nevado, J.; Ho, K.S.; Zollino, M.; Blanco, R.; Cobaleda, C.; Golzio, C.; Beaudry-Bellefeuille, I.; Berrocoso, S.; Limeres, J.; Barrúz, P.; et al. International meeting on Wolf-Hirschhorn syndrome: Update on the nosology and new insights on the pathogenic mechanisms for seizures and growth delay. *Am. J. Med. Genet. A* **2020**, *182*, 257–267. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Lurie, I.W.; Lazjuk, G.I.; Ussova, Y.I.; Presman, E.B.; Gurevich, D.B. The Wolf-Hirschhorn syndrome. *I. Genetics. Clin. Genet.* **1980**, *17*, 375–384. [[CrossRef](#)]
7. Battaglia, A.; Carey, J.C.; South, S.T. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* **2015**, *169C*, 216–223. [[CrossRef](#)]
8. Hammond, P.; Hannes, F.; Suttie, M.; Devriendt, K.; Vermeesch, J.R.; Faravelli, F.; Forzano, F.; Parekh, S.; Williams, S.; McMullan, D.; et al. Fine-grained facial phenotype-genotype analysis in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* **2012**, *20*, 33–40. [[CrossRef](#)]
9. Zollino, M.; Di Stefano, C.; Zampino, G.; Mastroiacovo, P.; Wright, T.J.; Sorge, G.; Selicorni, A.; Tenconi, R.; Zappalà, A.; Battaglia, A.; et al. Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am. J. Med. Genet.* **2000**, *94*, 254–261. [[CrossRef](#)]
10. Andersen, E.F.; Carey, J.C.; Earl, D.L.; Corzo, D.; Suttie, M.; Hammond, P.; South, S.T. Deletions involving genes WHSC1 and LETM1 may be necessary, but are not sufficient to cause Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.* **2013**, *22*, 464–470. [[CrossRef](#)]
11. Maas, N.M.C.; Van Buggenhout, G.; Hannes, F.; Thienpont, B.; Sanlaville, D.; Kok, K.; Midro, A.; Andrieux, J.; Anderlid, B.M.; Schoumans, J.; et al. Genotype-phenotype correlation in 21 patients with Wolf-Hirschhorn syndrome using high resolution array comparative genome hybridisation (CGH). *J. Med. Genet.* **2008**, *45*, 71–80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Catela, C.; Bilbao-Cortes, D.; Slonimsky, E.; Kratsios, P.; Rosenthal, N.; te Welscher, P. Multiple congenital malformations of Wolf-Hirschhorn syndrome are recapitulated in Fgfr1 null mice. *Dis. Model. Mech.* **2009**, *2*, 283–294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Boczek, N.J.; Lahner, C.A.; Nguyen, T.M.; Ferber, M.J.; Hasadsri, L.; Thorland, E.C.; Niu, Z.; Gavrilova, R.H. Developmental delay and failure to thrive associated with a loss-of-function variant in WHSC1 (NSD2). *Am. J. Med. Genet. A* **2018**, *176*, 2798–2802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Barrie, E.S.; Alfaro, M.P.; Pfau, R.B.; Goff, M.J.; McBride, K.L.; Manickam, K.; Zmuda, E.J. De novo loss-of-function variants in NSD2 (WHSC1) associate with a subset of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.* **2019**, *5*, a004044. [[CrossRef](#)]
15. Yamamoto-Shimajima, K.; Kouwaki, M.; Kawashima, Y.; Itomi, K.; Momosaki, K.; Ozasa, S.; Okamoto, N.; Yokochi, K.; Yamamoto, T. Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenit. Anom. (Kyoto)*. **2019**, *59*, 169–173. [[CrossRef](#)]
16. Paradowska-Stolarz, A.M. Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS)—Literature review on the features of the syndrome. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2014**, *23*, 485–489. [[CrossRef](#)]
17. Battaglia, A.; Filippi, T.; Carey, J.C. 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. Part C Semin. Med. Genet.* **2008**, *148*, 246–251. [[CrossRef](#)]
18. Morishita, M.; Shiba, R.; Chiyo, H.; Furuyama, J.; Fujita, H.; Atsumi, Y. The oral manifestations of 4p- syndrome. *J. Oral Maxillofac. Surg.* **1983**, *41*, 601–605. [[CrossRef](#)]
19. Nieminen, P.; Kotilainen, J.; Aalto, Y.; Knuutila, S.; Pirinen, S.; Thesleff, I. MSX1 gene is deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients with oligodontia. *J. Dent. Res.* **2003**, *82*, 1013–1017. [[CrossRef](#)]
20. Blanco-Lago, R.; Málaga, I.; García-Peñas, J.J.; García-Ron, A. Wolf-Hirschhorn syndrome. A series of 27 patients: Their epidemiological and clinical characteristics. The current situation of the patients and the opinions of their caregivers regarding the diagnostic process. *Rev. Neurol.* **2013**, *57*, 49–56.
21. Chaudhry, C.; Kaur, A.; Panigrahi, I.; Kaur, A. Wolf-Hirschhorn syndrome: A case series from India. *Am. J. Med. Genet. Part A*. **2020**, 1–4. [[CrossRef](#)]
22. Stewart, D.R.; Kleefstra, T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* **2007**, *145C*, 383–392. [[CrossRef](#)]
23. Johnson, V.P.; Mulder, R.D.; Hosen, R. The Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Clin. Genet.* **1976**, *10*, 104–112. [[CrossRef](#)]

24. Mintz, S.M.; Siegel, M.A.; Seider, P.J. An overview of oral frena and their association with multiple syndromic and nonsyndromic conditions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* **2005**, *99*, 321–324. [[CrossRef](#)]
25. Lauritano, D.; Attuati, S.; Besana, M.; Rodilosso, G.; Quinzi, V.; Marzo, G.; Carinci, F. Oral and craniofacial manifestations of Ellis-Van Creveld syndrome: A systematic review. *Eur. J. Paediatr. Dent.* **2019**, *20*, 306–310. [[PubMed](#)]
26. Wester, U.; Bondeson, M.L.; Edeby, C.; Annerén, G. Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: A genotype-phenotype correlation. *Am. J. Med. Genet. A* **2006**, *140*, 1164–1171. [[CrossRef](#)]
27. Karempelis, P.; Hagen, M.; Morrell, N.; Roby, B.B. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **2020**, *131*, 109842. [[CrossRef](#)]
28. Gomez-Ospina, N.; Bernstein, J.A. Clinical, cytogenetic, and molecular outcomes in a series of 66 patients with Pierre Robin sequence and literature review: 22q11.2 deletion is less common than other chromosomal anomalies. *Am. J. Med. Genet. A* **2016**, *170A*, 870–880. [[CrossRef](#)]
29. Paradowska-Stolarz, A. MSX1 gene in the etiology of orofacial deformities. *Postępy Hig. Med. Dosw. (Online)*. **2015**, *69*, 1499–1504.
30. Miller, O.J.; Breg, W.R.; Warburton, D.; Miller, D.A.; DeCapoa, A.; Allderdice, P.W.; Davis, J.; Klinger, H.P.; McGilvray, E.; Allen, F.H., Jr. Partial deletion of the short arm of chromosome no. 4(4p-): Clinical studies in five unrelated patients. *J. Pediatr.* **1970**, *77*, 792–801. [[CrossRef](#)]
31. Klingberg, G.; Oskarsdóttir, S.; Johannesson, E.L.; Norén, J.G. Oral manifestations in 22q11 deletion syndrome. *Int. J. Paediatr. Dent.* **2002**, *12*, 14–23. [[PubMed](#)]
32. Breen, G.H. Taurodontism, an unreported dental finding in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *ASDC J. Dent. Child.* **1998**, *65*, 344–355.
33. Johnston, N.J.; Franklin, D.L. Dental findings of a child with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Int. J. Paediatr. Dent.* **2006**, *16*, 139–142. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Dellavia, C.; Raiteri, S.; Ottolina, P.; Pregliasco, F. Oral features in five adult patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Minerva Stomatol.* **2011**, *60*, 391–402. [[PubMed](#)]
35. Castro, T.; de Paula Martins Saints, C.; de Oliveira Lira Ortega, A.; Gallottini, M. Oral characteristics and medical considered in the dental treatment of individual with Williams syndrome. *Spec. Care Dentist.* **2019**, *39*, 108–113. [[CrossRef](#)]
36. Hanley-Lopez, J.; Estabrooks, L.L.; Stiehm, R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J. Pediatr.* **1988**, *133*, 141–143. [[CrossRef](#)]
37. Campos-Sanchez, E.; Deleyto-Seldas, N.; Dominguez, V.; Carrillo-de-Santa-Pau, E.; Ura, K.; Rocha, P.P.; Kim, J.H.; Aljoufi, A.; Esteve-Codina, A.; Dabad, M.; et al. Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 is necessary for correct hematopoietic and B cell development. *Cell. Rep.* **2017**, *19*, 1586–1601. [[CrossRef](#)]
38. Centerwall, W.R.; Thompson, W.P.; Allen, I.E.; Fobes, C.D. Translocation 4p—syndrome: A general review. *Am. J. Dis. Child.* **1975**, *129*, 366–370. [[CrossRef](#)]
39. Guterma, S.; Beneteau, C.; Redon, S.; Dupont, C.; Missirian, C.; Jaeger, P.; Herve, B.; Jacquin, C.; Douet-Guilbert, N.; Till, M.; et al. Prenatal findings in 1p36 deletion syndrome: New cases and a literature review. *Prenat. Diagn.* **2019**, *39*, 871–882. [[CrossRef](#)]
40. Corcuera-Flores, J.R.; Castellanos-Cosano, L.; Torres-Lagares, D.; Serrera-Figallo, M.A.; Rodriguez-Caballero, A.; Machuca-Portillo, G. A systematic review of the oral and craniofacial manifestations of cri du chat syndrome. *Clin. Anat.* **2016**, *29*, 555–560. [[CrossRef](#)]
41. Ivanoff, C.; Ivanoff, A. Deletion syndrome 22q13: What the dentist should know to manage children with Phelan-McDermid syndrome effectively. *J. Tenn. Dent. Assoc.* **2014**, *94*, 15–18.
42. Guo, H.; Wang, T.; Niu, X.; Wang, H.; Yang, W.; Qiu, J.; Yang, L. The risk factor related to bruxism in children: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Oral. Biol.* **2018**, *86*, 18–34. [[CrossRef](#)]
43. Oporto, G.H., 5th; Bornhardt, T.; Iturriaga, V.; Salazar, L.A. Single nucleotide polymorphisms in genes of dopaminergic pathways are associated with bruxism. *Clin. Oral. Investig.* **2018**, *22*, 331–337. [[CrossRef](#)]
44. Rezazadeh, A.; Uddin, M.; Snead, O.C., 3rd; Lira, V.; Silberberg, A.; Weiss, S.; Donner, E.J.; Zak, M.; Bradbury, L.; Scherer, S.W.; et al. STXBP1 encephalopathy is associated with awake bruxism. *Epilepsy Behav.* **2019**, *92*, 121–124. [[CrossRef](#)]

45. Zollino, M.; Doronzio, P.N. Dissecting the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype: WHSC1 is a neurodevelopmental gene contributing to growth delay, intellectual disability, and to the facial dysmorphism. *J. Hum. Genet.* **2018**, *63*, 859–861. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Bergemann, A.D.; Cole, F.; Hirschhorn, K. The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends Genet.* **2005**, *21*, 188–195. [[CrossRef](#)]
47. Phan, M.; Conte, F.; Khandelwal, K.D.; Ockeloen, C.W.; Bartzela, T.; Kleefstra, T.; van Bokhoven, H.; Rubini, M.; Zhou, H.; Carels, C.E. Tooth agenesis and orofacial clefting: Genetic brothers in arms? *Hum. Genet.* **2016**, *135*, 1299–1327. [[CrossRef](#)]
48. Li, F.F.; Han, Y.; Shi, S.; Li, X.; Zhu, X.D.; Zhou, J.; Shao, Q.L.; Li, X.Q.; Liu, S.L. Characterization of transcriptional repressor gene MSX1 variations for possible associations with congenital heart diseases. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0142666. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Yang, W.X.; Pan, H.; Li, L.; Wu, H.R.; Wang, S.T.; Bao, X.H.; Jiang, Y.W.; Qi, Y. Analyses of genotypes and phenotypes of ten Chinese patients with Wolf-Hirschhorn syndrome by multiplex ligation-dependent probe amplification and array comparative genomic hybridization. *Chin. Med. J. (Engl.)* **2016**, *129*, 672–678. [[CrossRef](#)]
50. Wieczorek, D.; Krause, M.; Majewski, F.; Albrecht, B.; Horn, D.; Riess, O.; Gillesen-Kaesbach, G. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: Analysis of 13 patients with a de novo deletion. *Eur. J. Hum. Genet.* **2000**, *8*, 519–526. [[CrossRef](#)]

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

# 9.

## Anexos

---



### ANEXO I. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA



#### INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario La Paz

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador Julián Nevado Blanco del Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario La Paz para que se realice el estudio titulado “EVALUACIÓN GENÓMICA EN EL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN: MICROARRAYS PERSONALIZADOS DE SNPs Y GENES CANDIDATOS EN LAS ALTERACIONES DENTALES Y A UNA EPILEPSIA COMPLEJA”, Hoja Información Padres-Tutores/Consentimiento Informado Versión 3.0 15 abril 2019, Hoja Información Controles/Consentimiento Informado Versión 4.0 de 7 mayo 2019, código: **FIS 18/01433**, código HULP: **PI-3569**

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador Julián Nevado Blanco del Instituto Genética Médica y Molecular (INGEMM) del Hospital Universitario “La Paz” como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 13 de mayo 2019



Firmado:  
D<sup>a</sup> Almudena Castro Conde



## ANEXO II. CERTIFICADO CONVENIO COLABORACIÓN



Por la presente yo, **JOSÉ ALBERTO GARCÍA CAMPOS**, con DNI **51090768V**, en calidad de **PRESIDENTE** y por tanto representante de la **ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN**, con domicilio en **Calle Caliza 24 2ªA 28032 Madrid** y con NIF **G86044922**

### CERTIFICO:

Que **Dña. Candela Serrano Martín** con DNI **47434376G** participa en el convenio suscrito entre la **AESWH** y la **UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA** centrado actualmente en el estudio de las anomalías bucodentales en pacientes con SWH.

Firmo la presente en **Madrid**, a **19 de SEPTIEMBRE de 2019**

FDO JOSÉ ALBERTO GARCÍA CAMPOS

PRESIDENTE DE LA AESWH

**SÍNDROME DE WOLF HIRSCHORN (SWH)  
FICHA DE REGISTRO**

**FECHA DE EXPLORACIÓN**.....

**CENTRO**.....

**NOMBRE DEL PACIENTE** .....

**FECHA DE NACIMIENTO**.....

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

- |  |
|--|
| 1) No tratamiento<br>2) Antiepilépticos<br>3) Neurolépticos/psicolépticos<br>4) Antiepilépticos y neurolépticos/psicolépticos<br>5) Otros fármacos |
|--|

**EXPLORACIÓN FÍSICA**

			Normal	Hallazgos
Evaluación extraoral	Cervical	Ganglionar		
		Otros		
	ATM	Apertura bucal		
		Desviación mandibular		
		Ruido articular		
Otros				
Evaluación oral	Tejidos blandos	Labios		
		Mejillas		
		Paladar		
		Lengua		
		Suelo de la boca		
	Otros			
	Glándulas salivares	Morfología		
Otros				



**PATRÓN OCLUSAL**

Clase Molar		Clase canina		Transversal		Vertical
Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral	

**EXAMEN DE HÁBITOS**

		Presente	Ausente
Hábitos nocivos	Atricción/Bruxismo		
	Succión no nutritiva		
	Mordisqueo		
	Alimentación		
	Otros		

**TÉCNICAS DE IMAGEN**

Fotografías		Pruebas radiológicas*	
Frente		CBCT	
Perfil izquierdo		OPG	
Perfil derecho		Lateral	

\* Preferiblemente CBCT

(El CBCT y las radiografías son excluyentes)

**GRADO DE COLABORACIÓN (Dificultad del examen oral)**

- 1) No se precisa restricción física o solo muy leve; son necesarias un máximo de 2 personas para realizar la exploración (incluyendo al dentista)
- 2) Se precisa restricción física moderada; son necesarias un máximo de 3 personas para realizar la exploración (incluyendo al dentista)
- 3) Se precisa restricción física severa; son necesarias más de 3 personas para realizar la exploración (incluyendo al dentista)

## ANEXO IV: GUÍA DE MANEJO DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN EN EL ÁMBITO ODONTOLÓGICO

Consideraciones médicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las crisis epilépticas incontroladas son una indicación de derivación a un centro hospitalario</li> <li>• El retraso cognitivo puede conllevar un bajo grado de colaboración</li> <li>• Riesgo de broncoaspiración</li> </ul>
Acceso y posición en el sillón dental	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes usuarios de sillas de ruedas pueden tratarse en su propia silla (si es reclinable) o habrá que transferirlos al sillón dental</li> </ul>
Comunicación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Casi la mitad de los pacientes se comunican con palabras sueltas y algunos son capaces de componer frases sencillas</li> <li>• Pueden ser útiles los métodos de comunicación aumentativa (gestos/lenguaje bimodal o pictogramas)</li> <li>• Se debe valorar la presencia de los cuidadores en el gabinete dental</li> </ul>
Consentimiento informado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de crisis epiléptica</li> <li>• Posibilidad de realizar una contención protectora si fuera necesario</li> <li>• Riesgo de broncoaspiración</li> </ul>
Anestesia y sedación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No existen contraindicaciones para aplicar anestesia local</li> <li>• Se recomienda contactar con el médico antes de efectuar sedación farmacológica en pacientes polimedcados</li> <li>• Se han descrito casos de hipertermia maligna asociada a la administración de anestesia general</li> </ul>
Tratamiento dental	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis de endocarditis infecciosa cuando esta esté indicada según las guías oficiales</li> <li>• Sistema de aspiración potente en procedimientos en los que se utiliza agua</li> <li>• Realización de ortopantomografía a partir de los 5 años</li> </ul>
Prescripción de fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar fármacos que puedan interferir con la medicación habitual del paciente (e.g., antiepilépticos, neurolépticos y agentes antitrombóticos)</li> </ul>
Prevención e higiene oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentación por vía oral             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Consejo dietético</li> <li>○ Cepillado dental asistido utilizando pasta dentífrica con 1450 ppm de flúor</li> </ul> </li> <li>• Alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía endoscópica percutánea             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cepillado dental asistido o gasa húmeda, embebidos en clorhexidina al 0,12% o flúor al 0,05%</li> <li>○ No utilizar pasta dentífrica para evitar aspiraciones</li> </ul> </li> </ul>



## ANEXO V: ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Deleciones (barras negras) observadas en individuos con el síndrome de Wolf-Hirschhorn no emparentados .....	34
<b>Figura 2.</b> Fenotipo del síndrome de Wolf-Hirschhorn “en casco de guerrero griego” ....	36
<b>Figura 3.</b> Otros órganos y sistemas habitualmente afectados en el síndrome de Wolf-Hirschhorn .....	38
<b>Figura 4.</b> Distribución geográfica de los centros de referencia en los que se efectuaron las exploraciones a los participantes del estudio (n=31) .....	50
<b>Figura 5.</b> Fisura palatina completa corregida quirúrgicamente en una paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn .....	71
<b>Figura 6.</b> Incisivos laterales inferiores conoides en un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	72
<b>Figura 7.</b> Agrandamiento gingival secundario a fármacos antiepilépticos en una paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	73
<b>Figura 8.</b> Acúmulo de cálculo dental en un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn alimentado por sonda nasogástrica .....	73
<b>Figura 9.</b> Atrición dental causada por bruxismo en un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	75
<b>Figura 10.</b> Agenesias dentarias (oligodoncia) en un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn. ....	76
<b>Figura 11.</b> Molares inferiores con taurodontismo de un paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn .....	77
<b>Figura 12.</b> Sesión de desensibilización en una paciente con síndrome de Wolf-Hirschhorn, candidata a tratamiento ortodóncico.....	77
<b>Figura 13.</b> Cribado del brazo p del cromosoma 4 en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn con oligodoncia.....	79



## ANEXO VI: ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Variables genéticas, anatómicas, hallazgos clínicos, anomalías del desarrollo y variables de epilepsia analizadas en el grupo de estudio. ....	55
<b>Tabla 2.</b>	Análisis genético de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31).....	67
<b>Tabla 3.</b>	Tamaño de las deleciones y de los reordenamientos 4p en el grupo de estudio (n= 31) .....	68
<b>Tabla 4.</b>	Características demográficas y anatómicas de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31).....	69
<b>Tabla 5.</b>	Hallazgos clínicos/comorbilidades de los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31) .....	69
<b>Tabla 6.</b>	Anomalías del desarrollo en los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31) .....	70
<b>Tabla 7.</b>	Características de la epilepsia en los pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn del grupo de estudio (n= 31) .....	71
<b>Tabla 8.</b>	Manifestaciones orales clínicas del síndrome de Wolf Hirschhorn (n= 31) .....	74
<b>Tabla 9.</b>	Relación intermaxilar y maloclusiones dentales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn (n= 15) .....	74
<b>Tabla 10.</b>	Agencias dentarias en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn (n= 31) ..	76
<b>Tabla 11.</b>	Valor de “p” entre las variables genéticas y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	78
<b>Tabla 12.</b>	Asociación entre variables genéticas y hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn .....	78
<b>Tabla 13.</b>	Valor de “p” de la correlación entre las variables anatómicas y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn .....	80
<b>Tabla 14.</b>	Asociación entre las variables anatómicas y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	80
<b>Tabla 15.</b>	Valor de “p” de la correlación entre los hallazgos clínicos/comorbilidades y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	81
<b>Tabla 16.</b>	Asociación entre los hallazgos clínicos/comorbilidades y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn .....	82

<b>Tabla 17.</b> Valor de “p” entre las anomalías del desarrollo y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	83
<b>Tabla 18.</b> Asociación entre las anomalías del desarrollo y los hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn.....	84
<b>Tabla 19.</b> Valor de $p < 0,05$ entre variables de epilepsia y hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn .....	85
<b>Tabla 20.</b> Asociación entre variables de epilepsia y hallazgos orales en pacientes con síndrome de Wolf-Hirschhorn .....	86

## ANEXO VII: AUTORIZACIONES DE LAS PUBLICACIONES

27/2/25, 18:25

RightsLink - Your Account

JOHN WILEY AND SONS LICENSE  
TERMS AND CONDITIONS

Feb 27, 2025

This Agreement between Candela Serrano Martín ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	5911810455297
License date	Nov 18, 2024
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Special Care in Dentistry
Licensed Content Title	A practical approach to dental care for patients with Wolf-Hirschhorn syndrome
Licensed Content Author	Jacobo Limeres Posse, Emma Vázquez García, Marcio Diniz Freitas, et al
Licensed Content Date	Sep 19, 2021
Licensed Content Volume	42
Licensed Content Issue	2
Licensed Content Pages	6
Type of Use	Dissertation/Thesis
Requestor type	Author of this Wiley article
Format	Print and electronic
Portion	Full article
Will you be translating?	Yes, without English rights
Number of languages	1
Title of new work	Características orales y manejo odontológico del síndrome de Wolf-Hirschhorn
Institution name	Universidad de Santiago de Compostela
Expected presentation date	Jan 2025
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Candela Serrano Martín
Specific Languages	Spanish
Requestor Location	Mrs. Candela Serrano Martín Calle María Soliña 1C 2ºB  Oleiros, La Coruña 15179 Spain
Order reference number	1994a
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	<b>0.00 EUR</b>
Terms and Conditions	

**TERMS AND CONDITIONS**

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

**Terms and Conditions**

<https://s100.copyright.com/MyAccount/web/jsp/viewprintablelicensefrommyorders.jsp?ref=b1b5d024-ae20-4da6-bd81-9900cc0442b6>

1/3

27/2/25, 18:25

RightsLink - Your Account

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the STM Permissions Guidelines only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts**, You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.
- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such

27/2/25, 18:25

RightsLink - Your Account

waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.

- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall prevail.
- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

#### WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

##### The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

##### Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

##### Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License \(CC-BY-NC-ND\)](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

##### Use by commercial "for-profit" organizations


Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

#### Other Terms and Conditions:


v1.10 Last updated September 2015

Questions? E-mail us at [customercare@copyright.com](mailto:customercare@copyright.com).



Journals Topics Information Author Services Initiatives About [Sign In / Sign Up](#) [Submit](#)

**Search for Articles:** Title / Keyword: Oral Manifestations of Wolf-H Author / Affiliation / Email: Author / Affiliation / Email Journal: Journal of Clinical Me... Article Type: All Article Types [Search](#) [Advanced](#)



### Search Results (1)

Search Parameters:  
**Keywords** = Oral Manifestations of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis  
**Journal** = JCM

Order results: Publication Date Result details: Normal Results per page: 50

Show export options

[Open Access](#) [Article](#) 14 pages, 2327 KIB

#### Oral Manifestations of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis

by Jacobo Limeres, Candela Serrano, Joaquin Manuel De Nova, Javier Silvestre-Rangil, Guillermo Machuca, Isabel Maura, Jose Cruz Ruiz-Vilandiego, Pedro Diz, Raquel Blanco-Lago, Julian Nevado and Marcio Diniz-Freitas  
*J. Clin. Med.* 2020, 9(11), 3556; <https://doi.org/10.3390/jcm9113556> - 4 Nov 2020  
Cited by 8 | Viewed by 9590

**Abstract Background:** Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a rare disease caused by deletion in the distal moiety of the short arm of chromosome 4. The objectives of this study were to report the most representative oral findings of WHS, relate them with other clinical characteristics [...] [Read more](#).  
(This article belongs to the Special Issue Oral Health for Special Needs, Compromised and Elderly Patients)

[► Show Figures](#)

**Search Filter** [Reset All](#)

Years  
Between: 1996 - 2025

Article Types  
[Select Article Types](#)

Countries / Regions  
[Select Countries / Regions](#)



El síndrome de Wolf-Hirschhorn es una enfermedad rara causada por una deleción en la fracción distal del brazo corto del cromosoma 4. La presentación clásica incluye un fenotipo facial único, retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y epilepsia. Los objetivos de este estudio fueron informar de los hallazgos orales más representativos del SWH, relacionarlos con las demás manifestaciones sistémicas de la enfermedad y establecer una correlación fenotipo-genotipo.