

Wolf-Hirschhorn (4p-) Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat dd. 30 maart 2015

Revisie n.a.v. referaat dd. 6 mei 2019

Revisie n.a.v. referaat dd. 15 juni 2026

Arts VG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC



2026: Janneke Dedden en Chimay van Bremen (aios arts VG)

Merel Mol (aios Klinisch genetica)

2019: Chantal Konijn en Anne Dijkma (aios AVG)

Florentine Thurik (aios klinische genetica)

2015: Annelies Goorts en Kawin Chong (aios AVG)

Fleur Boot (aios AVG vanuit de klinische genetica)

Wolf-Hirschhorn (4p-) Syndroom
Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat 15-06-2026
Arts VG opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie

Het Wolf-Hirschhorn Syndroom (WHS) werd in 1961 voor het eerst beschreven door de Amerikanen Herbert L. Cooper en Kurt Hirschhorn⁽¹⁾ en in 1965 door de Duitser Ulrich Wolf.⁽²⁾ Het syndroom wordt ook wel het 4p-syndroom genoemd naar de chromosomale afwijking waardoor het syndroom ontstaat. Het syndroom kan lastig te herkennen zijn door de uiteenlopende presentatie van uiterlijke en klinische kenmerken. De levensverwachting van mensen met dit syndroom is niet duidelijk, maar er zijn patiënten bekend met een leeftijd rond 55 jaar. Het syndroom gaat gepaard met een grote diversiteit aan afwijkingen, welke zowel morbiditeit als mortaliteit met zich meebrengen.

In deze beschouwing van het Wolf-Hirschhorn Syndroom zullen de klinisch genetische aspecten en dysmorphieën, de frequent voorkomende gedrags- en gezondheidsproblemen en een follow-up schema voor de medische begeleiding beschreven worden op basis van wetenschappelijke literatuur.

Prevalentie en etiologie

De prevalentie van WHS wordt in veel literatuur geschat op 1:20.000-50.000.^(3,4) In een recente observationele studie door Quarell et al (2025) in het Verenigd Koninkrijk werd echter een levend-geboorte prevalentie gevonden van 1:86.092 en de onderzoekers vermoedden dat er mogelijk sprake is van overschatting in medische literatuur.⁽⁵⁾ De totale-geboorteprevalentie kwam uit op 1:46.303. De man-vrouwverhouding is 1:2.⁽³⁾

WHS werd oorspronkelijk beschreven als een deletiesyndroom waarbij partiële deletie van de korte arm van chromosoom 4 optreedt. Met verbetering van diagnostische mogelijkheden, bleek dat de deletie van de terminale 4p16.3 regio aan de basis ligt van WHS. Waarschijnlijk zorgen de verschillen in grootte van de deletie en de betrokken genen in dit gebied voor een grote spreiding in de klinische verschijnselen van het beeld. Er is consensus dat de basis van het WHS fenotype gedefinieerd wordt als typische faciale afwijkingen, groeiachterstand, verstandelijke beperking en insulten (deze kenmerken, maar ook andere zullen verder in dit stuk besproken worden). Dit zou veroorzaakt worden door haploinsufficiëntie van verschillende genen. Bij ca. 55% van personen met WHS is er sprake van een pure 4p- deletie, bij de overige 45% kan er sprake zijn van een meer complexe cytogenetische variant zoals ring 4 chromosoom, 4p- mozaïcisme of een ongebalanceerde translocatie. De meest geobserveerde translocatie betreft een translocatie van de distale 4p en 8p. In 85-90% van de gevallen is er sprake van een *de novo* translocatie, terwijl dit in 10-15% van de gevallen het gevolg is van een ouder met een gebalanceerde translocatie.⁽⁶⁾

Diagnostiek

Toen het WHS voor het eerst werd beschreven begin jaren '60 werd gebruikgemaakt van chromosoomonderzoek (karyotypering) om deleties in beeld te brengen. Door de lage resolutie van de techniek konden alleen grote deleties gevonden worden (zie figuur 1)

Figuur 1: karyogram

Overgenomen uit Battaglia et al. 2021⁽⁶⁾



In de jaren 1960-1970 werd high-resolution banding ontwikkeld waardoor ook submicroscopische deleties in beeld konden worden gebracht en werd duidelijk dat de kern van het WHS genotype werd veroorzaakt door een kritische deletie binnen het 4p16 gebied. Met deze technieken kon 50-60% van de patiënten gediagnosticeerd worden. Door de ontwikkeling van Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) probes in de jaren '90 werd het mogelijk om de WHS critical region (WHSCR) te identificeren. Door het gebruik van FISH door middel van een WHSCR probe werd het mogelijk om 95% van de patiënten te diagnosticeren. Cytogenomic hybridization microarray werd ontwikkeld in het begin van deze eeuw. Hierdoor konden microdeleties van <1 megabasen worden opgespoord en werd de diagnostiek naar het WHS verbeterd. Daarnaast bracht het cryptische translocaties in beeld die door middel van karyotypering of FISH eerder niet gevonden werden.

Inmiddels is het gebruik van Next Generation Sequencing (NGS) vaak de eerste stap in de genetische diagnostiek van mensen met ontwikkelingsstoornissen en aangeboren afwijkingen. Deze techniek maakt het mogelijk om pathogene varianten in individuele genen op te sporen, vele genen tegelijkertijd te onderzoeken middels specifieke genpanels⁽⁵⁾, of zelfs alle coderende genen te analyseren (whole genome sequencing; WGS). Hierbij worden doorgaans ook genoombrede deleties opgespoord, maar bij een gerichte verdenking op een deletie wordt ook nog steeds gebruik gemaakt van microarray technieken (SNP-array).

Een opkomende techniek binnen de genetica is het analyseren van methyleringspatronen van het DNA (episignature). Bij WHS wordt een specifiek profiel gezien in de DNA-methylering, wat de diagnose kan bevestigen. Soms wordt deze techniek ingezet wanneer er geen duidelijke oorzaak wordt gevonden in het DNA, of om genvarianten van onduidelijke betekenis te kunnen duiden. Hierbij is het belangrijk om te weten dat het methyleringspatroon van WHS overlap vertoont met het Rauch-Steindl syndroom^(7,8) (hierover later meer), dus deze techniek kan geen onderscheid maken tussen deze twee syndromen.

Genotype-fenotype correlatie

De genotype-fenotype correlatie bij het Wolf-Hirschhorn Syndroom (WHS) is complex en wordt bepaald door meerdere, elkaar beïnvloedende genen. Hoewel aanvankelijk werd aangenomen dat de ernst van het fenotype voornamelijk samenhangt met de grootte van de deletie, blijkt uit recent onderzoek dat deze relatie minder eenduidig is. Grotere deleties zijn in het algemeen geassocieerd met een ernstiger klinisch beeld, maar de variabiliteit tussen patiënten kan hiermee niet volledig worden verklaard. Vooral de exacte locatie van de deletie en de specifieke genen die verloren gaan, blijken bepalend voor de fenotypische expressie.

WHS wordt beschouwd als een contiguous gene syndroom, waarbij haplo-insufficiëntie van meerdere genen binnen de 4p16.3-regio leidt tot het klinisch beeld. Binnen deze regio speelt het NSD2 (WHSC1)-gen een centrale rol. Dit gen codeert voor een histone-methyltransferase, dat essentieel is voor genregulatie tijdens de embryonale ontwikkeling en bijdraagt aan groei, neuro-ontwikkeling en de kenmerkende faciale dysmorfieën. Tegelijkertijd laat het bestaan van het Rauch-Steindl syndroom, veroorzaakt door pathogene varianten in NSD2 zonder deletie van omliggende genen, zien dat verlies van dit ene gen leidt tot een milder en ander fenotype, meestal zonder epilepsie en zonder de typische faciale kenmerken van WHS. Dit bevestigt dat het klassieke WHS-fenotype het resultaat is van een cumulatief effect van meerdere genen en niet van één enkel gen.^(7,8)

Daarnaast spelen bijkomende chromosomale afwijkingen een belangrijke rol in de fenotypische variatie. Met toepassing van array-CGH is aangetoond dat een aanzienlijk deel van de patiënten een ongebalanceerde translocatie heeft, vaak met bijkomende duplicaties van andere chromosomale regio's. Dit kan het fenotype aanzienlijk beïnvloeden en verklaart mede waarom patiënten met vergelijkbare deleties toch een verschillend klinisch beeld vertonen.⁽⁹⁾

Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose van WHS is uitgebreid door het variabele beeld van het syndroom. Hierin moet worden gedacht aan syndromen waarbij een groeiachterstand, verstandelijke beperking en/of faciale dysmorfieën mee kunnen spelen.

Enkele belangrijke syndromen in de differentiaaldiagnose zijn:

- CHARGE syndroom: Colobomen, hartafwijking, choane atresie, groei- en ontwikkelingsachterstand, afwijkingen genitaal, oorafwijkingen

- Smith-Lemli-Opitz (SLO) syndroom: Pre- en postnatale groeivertraging, microcefalie, hartafwijking, 2-3 syndactylie, postaxiale polydactylie, genitale afwijkingen bij jongens
- Opitz G/BBB syndroom: Mentale retardatie, hypertelorisme, hypotonie, hypospadie, prominent voorhoofd, widow's peak, brede neusrug, cleft
- Seckel syndroom: Pre- en postnatale groeideficiëntie, microcefalie, prominente neus
- Williams syndroom: Hypotonie en voedingsproblemen, cardiovasculaire problemen, endocriene problemen
- Angelman syndroom: ernstige ontwikkelingsachterstand, progressieve microcefalie, atactisch looppatroon, afwezigheid van spraak, epilepsie en frequente lachbuien.
- Smith Magenis syndroom: Ontwikkelingsachterstand, gedragsproblemen met automutilatie, voedingsproblemen en hypotonie
- Rett's syndroom: X-gebonden aandoening gekenmerkt door verstandelijke beperking, groeiachterstand, achteruitgang van spraak en motorische vaardigheden gevolgd door stabilisatie.

Klinische kenmerken en (mogelijke) gezondheidsproblemen

Faciale dysmorphieën

Het 'Greek warrior helmet' profiel is de meest kenmerkende faciale dysmorphie bij het WHS. Het bestaat uit een brede en hoge neusbrug en een hoog voorhoofd met prominente glabella. Daarnaast is er sprake van hoge boogvormige wenkbrauwen, hypertelorisme, epicanthusplooien, proptosis, ptosis, microcefalie, een kort filtrum, een volle bovenlip die in het midden wat omhoog getrokken lijkt en in de mondhoeken wat omlaag buigt, micrognathie en laagstaande, dysplastische oorschelpen met bijoorpjes of earpits.⁽¹⁰⁾

De faciale kenmerken worden minder uitgesproken rond de puberteit.⁽¹¹⁾



Figuur 2: Faciale dysmorphieën van patiënten met het Wolf-Hirschhorn syndroom.
Overgenomen uit Mekkawy et al. 2020⁽¹²⁾

Ontwikkeling en gedrag

65% van de mensen met WHS heeft een (zeer) ernstige verstandelijke beperking, 25% een matige en 10% een lichte verstandelijke beperking. Er is sprake van een beperkte spraak-taalontwikkeling, in de literatuur wisselt het percentage van 6-27% die in staat is in simpele zinnen te spreken tussen de 2 en 15 jaar. Qua spraak-taalontwikkeling laat 45% zien dat zij enkele woorden kunnen zeggen. Begrip is beperkt tot contextueel begrip. Ondersteunde communicatie, zoals gebaren, pictogrammen en spraakondersteunende communicatiemiddelen (AAC), kan de communicatieve mogelijkheden aanzienlijk vergroten.⁽¹³⁾

Met de leeftijd van twee tot 15 jaar kan 45-59% lopen, dan wel zelfstandig (25-46%) of met ondersteuning (13-20%). Ongeveer dertig procent kan deels zelfstandig eten, zich aan- en uitkleden en eenvoudige huishoudelijke taken verrichten. Zindelijkheid bereikt 10-35% van de kinderen tussen de acht en veertien jaar.^(14,15)

Mensen met WHS worden doorgaans omschreven als vrolijk, actief en sociaal. Daarnaast wordt stereotiep gedrag omschreven (fladderen, wiegen en handwas bewegingen) en aandachtsproblemen.⁽¹⁶⁾

Nieuwere literatuur beschrijft daarnaast vaker kenmerken passend bij sensorische prikkelgevoeligheid, hyperactiviteit en autisme spectrum problematiek, hoewel deze kenmerken niet bij alle personen aanwezig zijn.⁽¹³⁾

Verder is bij kinderen met WHS gedrag te zien dat lijkt op dat van kinderen met een cerebrale visusstoornis: een gebrek aan visuele aandacht, eerst voelen dan pas kijken, het hoofd wegdraaien bij grijpen en staren in lichtbronnen. Deze kinderen herkennen vaker kleuren dan vormen en bewegende voorwerpen worden eerder gezien dan stilstaand. Het veel voorkomende 'hoofdschudden' past hierbij.⁽¹⁶⁾

In de jonge kinderjaren kunnen regelmatig slaapproblemen voorkomen, die vanzelf verbeteren op latere leeftijd. De slaapproblemen bestaan uit vroeg in de nacht (rond 04.00 uur) wakker worden en huilen, waarbij de aanwezigheid van en het troosten door de ouder voldoende is om weer tot bedaren te komen.⁽¹⁷⁾

Een kleine studie laat zien dat er ook op volwassen leeftijd regelmatig slaapproblemen voorkomen en deze bestaan uit slaperigheid overdag, één of meerdere keren wakker worden in de nacht, tandenknarsen, onrust en schreeuwen.⁽¹⁴⁾

Groei

Bij 80% is er sprake van een intra-uteriene groeiretardatie.⁽¹¹⁾ Daarnaast is er na de geboorte sprake van failure to thrive met name door voedingsproblemen. Op latere leeftijd blijft er sprake van een persisterende groeivertraging ondanks voldoende intake van calorieën en eiwitten en voedingssuppletie. Ook de grootte van het hoofd blijft achter.

Antonius et al. publiceerden groeicurven voor kinderen met WHS.⁽¹⁷⁾ Recente uitbreiding van deze groeicurven tot 18-jarige leeftijd bevestigt dat lengte en gewicht gedurende de gehele kinderleeftijd achterblijven ten opzichte van de algemene populatie. Daarnaast blijkt dat de puberale groeisput vaak beperkt of afwezig is, waardoor de uiteindelijke volwassen lengte duidelijk onder het gemiddelde blijft.⁽¹⁹⁾

Een recent artikel beschrijft een casus van een jongen met WHS met groeihormoondeficiëntie, waarbij groeihormoonsuppletie heeft geleid tot evidente lengtewinst, normalisatie van de groeisnelheid en verbetering van spierspanning.⁽²⁰⁾

Tractus digestivus

Voedingsproblemen komen voor bij ongeveer 75% van de kinderen met WHS en vormen een belangrijke oorzaak van groeiachterstand op de zuigelingen- en kinderleeftijd. Voedingsproblemen kunnen veroorzaakt worden door een uni-/bilaterale schisis van lip en/of gehemelte (30-50%), gegeneraliseerde hypotonie en een zuig- en/of slikfunctiestoornis. Ook een hernia diafragmatica en gastro-oesofageale reflux komen veel voor. Bij ongeveer 44% van de kinderen is sondevoeding via een PEG noodzakelijk.^(3,11) Andere voorkomende malformaties zijn oesofagusatresie en darmmalrotatie.

Er zijn meerdere casussen beschreven van patiënten met WHS waarbij leveradenomen, hepatocellulair carcinoom of hepatoblastoom voorkomen.⁽²¹⁻²³⁾

Centraal Zenuwstelsel

Meer dan 90% van de kinderen met WHS heeft epilepsie en is hiermee het tweede grote probleem.⁽²⁶⁾ De epilepsie begint meestal tussen de 3 en 23 maanden met een piekincidentie rond de 12 maanden. Tonische, clonische en tonisch-clonische aanvallen komen het meest voor, vaak uitgelokt door koorts. Ze kunnen in clusters voorkomen met een duur van langer dan 15 minuten. Andere beschreven

vormen van aanvallen zijn atypische absences (bij 30% tussen de leeftijd van 1 en 6 jaar), myoclonieën en complex partiële aanvallen.^(10,24)

Status epilepticus komt frequent voor en treedt op bij ongeveer 50% van de patiënten ondanks adequate behandeling. Epilepsie op jonge leeftijd is vaak ernstig en moeilijk behandelbaar, maar bij een groot deel van de patiënten neemt de aanvalsfrequentie af met het ouder worden. Desondanks houdt een subgroep ook op volwassen leeftijd therapieresistente epilepsie. 55% wordt tussen de leeftijd van 2 en 13 jaar aanvalsvrij.^(10,24-26)

Wat betreft medicamenteuze behandeling blijken clobazam, levetiracetam, lamotrigine, topiramaat en valproaat over het algemeen het meest effectief. Carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne worden minder effectief geacht en kunnen in sommige gevallen zelfs leiden tot verergering van bepaalde aanvalstypen. Topiramaat wordt relatief vaak gestaakt wegens bijwerkingen.^(10,24,25)

Geadviseerd wordt om bij kinderen met WHS al na een eerste aanval te starten met anti-aanvalsmedicatie, omdat 95% multiële aanvallen krijgt.^(3,27) Na een aanvalsvrije periode van 5 jaar, kan anti-aanvalsmedicatie afgebouwd worden.

Er is sprake van gegeneraliseerde hypotonie die al prenataal aanwezig is en zich gedurende het hele leven blijft bestaan. Intra-uterien veroorzaakt dit verminderde foetale bewegingen en afwijkende liggingen waardoor een sectio caesarea vaak nodig is. Na de geboorte draagt het bij aan de slikfunctiestoornis met failure to thrive als gevolg.⁽¹⁸⁾

80% van de kinderen met WHS wordt geboren met structurele cerebrale defecten, waaronder corpus callosum hypoplasie (55%), ventriculomegalie (33%) en corticale/subcorticale atrofie (29%), hypoplasie/agenesie posterior lobes cerebellum en een achterstand in myelinisatie.⁽³⁾

Er is één casus beschreven waarbij een neuroblastoom voorkwam.⁽²⁸⁾

Bewegingsapparaat

De motorische ontwikkeling is bij WHS sterk vertraagd. Er is bijna altijd sprake van hypotonie en problemen met de coördinatie. De lichaamsbouw is tenger en de handen en voeten zijn doorgaans klein met een lange hallux en duim. Ongeveer 60-70% heeft skeletafwijkingen (o.a. pes equinovarus adductus, clinodactyly, cleft hand, kyphose/scoliose, corpus vertebrae malformaties, additionele of gefuseerde ribben, heupdysplasie).^(3,18)

Osteoporose wordt in recentere studies bij volwassenen met WHS niet als een duidelijk gekwantificeerd kenmerk beschreven. Wel benadrukken deze studies het belang van aandacht voor de botgezondheid op volwassen leeftijd; bij het optreden van fractures wordt een DEXA-scan geadviseerd.⁽²³⁾

Cardiovasculair systeem

Congenitale hartafwijkingen worden gevonden bij 50% van de patiënten: atriumseptumdefecten (27%), pulmonalisstenose, ventrikelseptumdefecten, persisterende ductus arteriosus geassocieerd met aorta-insufficiëntie en tetralogie van Fallot.^(3,29)

Op genetisch niveau is er aanwijzing dat onder meer FGFR1 kan bijdragen aan het ontstaan van congenitale hartafwijkingen bij WHS. In diervormen leidt verlies van dit gen tot een fenotype met onder andere congenitale hartafwijkingen.⁽³⁰⁾

Er is één casus beschreven van een patiënt met een derdegraads AV-blok.⁽³¹⁾

Tractus respiratorius

Recidiverende luchtweginfecties komen frequent voor, veelal bovenste luchtweginfecties. Ook pneumonieën komen voor, vaak in relatie met slikstoornis, reflux, hypotonie en/of aspiratie. Bij jonge kinderen kan dit een oorzaak voor vroeg overlijden zijn.^(10,11)

Andere afwijkingen zoals een bilobbed/trilobbed longen of longhypoplasie komen zelden voor.⁽¹⁸⁾

Tractus Urogenitalis

Bij 33% is er sprake van urogenitale malformaties, uni- of bilaterale nieragenesie, nierhypoplasie of een andere nier- of blaasafwijking. Daarnaast kan er sprake zijn van nierfunctiestoornissen of vesico-urethrale reflux. Bij mannen treedt vaker cryptorchisme en hypospadie (50%) op, bij vrouwen clitoris hyper- of aplasie, agenesie van uterus en/of vagina en streak gonaden.^(16,18)

Een recent artikel beschrijft één casus met renale hypoplasie met oligomeganephronie.⁽³²⁾

Immunologie

Er is een verhoogde vatbaarheid voor infecties, met name otitiden, luchtweginfecties en traanbuisontstekingen. In een kleine studie van Hanley-Lopez et al. werd bij 9 van de 13 een antistofdeficiëntie gevonden.⁽³³⁾ Het is belangrijk hier aandacht aan te besteden bij koorts en ernstig ziek zijn.

Experimenteel onderzoek laat zien dat verlies van WHSC1/NSD2 — een van de genen in het gedeleteerde 4p-gebied — leidt tot stoornissen in hematopoëtische stamcel-fitness, lymfocytontwikkeling en B-celdifferentiatie.⁽³⁴⁾

Hematopoëtische dysfunctie is beschreven bij twee kinderen met WHS; bij de een evolueerde het tot een refractaire cytopenie en bij de ander tot acuut lymfoblastische leukemie.⁽³⁵⁾

Endocrien

Er zijn enkele casussen beschreven van patiënten waarbij schildklierafwijkingen, glucosestoornissen, hyperparathyreoïdie, hypercalciëmie, puberteitsstoornissen of bijnierafwijkingen voorkwamen. Dit zijn er echter te weinig om ze echte kenmerken van WHS te noemen, maar het is wel belangrijk om in het achterhoofd te houden bij de follow-up.⁽³⁶⁾

Zintuigen

Gehoorverlies komt vaak voor, zowel als gevolg van conductief verlies (> 40%) t.g.v. chronisch recidiverende otitiden als van perceptief verlies (15%). Daarnaast is er vaak sprake van overmatig cerumen.^(3,11)

30-40% van de patiënten met WHS heeft oogafwijkingen. De meest voorkomende oorzaken zijn nervus opticus defecten (40%), iris colobomen, hypoplasie van de fovea, traanbuisobstructie, ptosis of ooglidhypoplasie, cataract, microcornea, glaucoom en divergent strabisme.⁽³⁾

Huid

70% van de patiënten heeft een huidafwijking, waaronder cutis marmorata, dimples, hemangiomen of een droge huid.^(3,18)

Gebit

Meer dan 50% heeft tandafwijkingen; onder andere vertraagde tanddoorbraak (74,1%), tandagenesie (63,6%), oligodontie (45,5%), persisterende melktanden, missende tanden, taurodontisme.^(37,38)

Prenatale kenmerken

Er zijn meerdere prenatale afwijkingen op echografie beschreven bij WHS^(39,40). Intra-uteriene groeirestrictie kwam het meest voor bij 76,3% en met name na 20 weken gestatie. Daarna werden faciale afwijkingen (28,8%) geobserveerd. De combinatie microcefalie en een hypoplastisch neusbot was een karakteristieke observatie. Verder kwamen afwijkingen voor zoals: afwijkingen van het centrale zenuwstelsel (27,1%), hartafwijkingen (19,5%), genito-urinaire afwijkingen (19,5%), skeletafwijkingen (11,9%), enkele navelstrengslagader (10,2%), gastro-intestinale afwijkingen (9,3%) en oligohydramnios (8,5%).

Follow-up schema medische begeleiding

<u>Leeftijd</u>	<u>0-2 jaar</u>	<u>2-18 jaar</u>	<u>Vanaf 18 jaar</u>
	1x/3-6 maanden	1x/1-2 jaar	1x/1-4 jaar
Groei L+G+(SO)	X (1)	X (11)	X (gewicht)
Ontwikkeling	X (2)	X	X
Neurologie	X (3)	X	X
Bewegingsapparaat	X (4)	X	X (13)
Gastro-intestinaal	X (5)	X	X (14)
Gebit	X	X (12)	X
Luchtwegen	P	P	P
Hart/bloedvaten	X (6)	P	P
Urogenitaal	X (7)	P	P
Immunologie	P	P	P
Ogen	X (8)	X	X
KNO Schisis Gehoerverlies	X X (9)	P X	P X
Huid	P	P	P
Gedrag	X	X	X
Bloedcontroles	X (10)	X	X

X = gerichte aandacht geïndiceerd

P = bij klachten en/of problemen

L Lengte

G Gewicht

SO Schedelomtrek

(1) Groeicurves beschikbaar⁽¹⁹⁾

(2) Gespecialiseerde gedragswetenschapper en evt. logopedie

(3) Consult kinderneuroloog, EEG

(4) Lichaamelijk onderzoek naar skeletafwijkingen (o.a. scoliose^(23,41)). Consult Kinderorthopedie, fysiotherapeut

(5) Consult diëtist, kindergastroenteroloog. Bij diagnose echo lever voor vastleggen aanvangssituatie.

(6) Consult kindercardioloog, ECG en echo cor

(7) Consult kindernefroloog, echo nieren en urinewegen en jaarlijks onderzoek nierfunctie

(8) Controle oogarts, ook zonder zichtbare afwijkingen^(23,41)

(9) Consult KNO-arts op jonge leeftijd, ook voor gehooronderzoek (evt. BERA)

(10) Jaarlijks bloedbeeld i.v.m. risico op hematopoëtische dysfunctie. Jaarlijks HbA1c controle^(23,41)

(11) Groeicurves tot 18 jaar beschikbaar⁽¹⁹⁾

(12) Vanaf 5 jaar beginnen met röntgenfoto's. Verder half-jaarlijkse gebitscontroles⁽³⁸⁾

(13) DEXA-scan rond 20-30 jaar (eerder bij fracturen)^(23,41)

(14) Jaarlijks abdominale echo's i.v.m. risico op leveradenomen⁽⁴¹⁾

Leestip: Bikkeltje**Auteur: Ilse Ooms**

Wat doe je als je pasgeboren baby ernstig gehandicapt blijkt te zijn? En de toekomstdromen over jouw gezin compleet in duigen vallen? Wat als je, volgens de artsen, blij mag zijn als je kind ouder dan twee wordt? Voor de meeste ouders zijn dit gelukkig geen vragen. Wel voor Merles ouders. Na Merles geboorte raken zij in een aangrijpende rollercoaster die niet tot stilstand lijkt te komen. Meerdere keren hangt Merles leven aan een zijden draadje door epilepsie en hartaandoeningen. Maar Merle is een stoer meisje, echt een bikkeltje. Ze knapt iedere keer weer op en geniet van liedjes zingen, boekjes lezen en in bad gaan. Als het jonge gezin na 2 jaar meer rust vindt, gebeurt er iets afschuwelijks.

Handige links

- Wolf-Hirschhorn Syndrome 2022 FTNW.pdf
- <https://www.vkgn.org/wolf-hirschhorn-syndroom-215/>

Referenties

1. Hirschhorn K, Cooper HL, Firschein IL. Deletion of short arms of chromosome 4-5 in a child with defects of midline fusion. *Humangenetik*. 1965;1(5):479-82. Epub 1965/01/01.
2. Wolf U RH, Porsch R, Schröter R, Baitsch H. Deficiency on the short arms of a chromosome No. 4. *Humangenetik*. 1965;5:397-413.
3. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Nov 15;148C(4):246-51. doi: 10.1002/ajmg.c.30187. PMID: 18932224.
4. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, Neri G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008 Nov 15;148C(4):257-69. doi: 10.1002/ajmg.c.30190. PMID: 18932124.
5. Oliver W J Quarrell, Ewoma Obaro, Alexander Thompson, Mark Strong, Corinne Mallinson, Jennifer M Broughan. Observed total and live birth prevalence of Wolf-Hirschhorn syndrome in England 2015-2020. *Clin Dysmorphol*. 2025 Sep 19.
6. Battaglia A, Carey JC. The delineation of the Wolf-Hirschhorn syndrome over six decades: Illustration of the ongoing advances in phenotype analysis and cytogenomic technology. *Am J Med Genet A*. 2021 Sep;185(9):2748-2755
7. Zanon P, Steindl K, Sengupta D, Joset P, Bahr A, Sticht H, Lang-Muritano M, van Ravenswaaij-Arts CMA, Shinawi M, Andrews M, Attie-Bitach T, Maystadt I, Belnap N, Benoit V, Delplancq G, de Vries BBA, Grotto S, Lacombe D, Larson A, Mourmans J, Öunap K, Petrilli G, Pfundt R, Ramsey K, Blok LS, Tsatsaris V, Vitobello A, Faivre L, Wheeler PG, Wevers MR, Wojcik M, Zweier M, Gozani O, Rauch A. Loss-of-function and missense variants in NSD2 cause decreased methylation activity and are associated with a distinct developmental phenotype. *Genet Med*. 2021 Aug;23(8):1474-1483. doi: 10.1038/s41436-021-01158-1. Epub 2021 May 3. PMID: 33941880; PMCID: PMC8354849.
8. McConkey H, White-Brown A, Kerkhof J, Dymant D, Sadikovic B. Genetically unresolved case of Rauch-Steindl syndrome diagnosed by its wolf-hirschhorn associated DNA methylation epsignature. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Dec 15;10:1022683. doi: 10.3389/fcell.2022.1022683. PMID: 36589751; PMCID: PMC9800036.
9. South ST, Whitby H, Battaglia A, Carey JC, Brothman AR. Comprehensive analysis of Wolf-Hirschhorn syndrome using array CGH indicates a high prevalence of translocations. *Eur J Hum Genet*. 2008 Jan;16(1):45-52. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201915. Epub 2007 Aug 29. PMID: 17726485.
10. Paprocka J, Kaminiów K, Yetkin O, Tektürk P, Baykan B, Leiz S, Kluger G, Striano P. Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review. *Seizure*. 2024 Mar;116:14-23. doi: 10.1016/j.seizure.2022.12.001. Epub 2022 Dec 8. PMID: 36526544.
11. Battaglia A, Carey JC, South ST. 2015. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 169C:216-223.
12. Mekkiwaty MK, Kamel AK, Thomas MM, Ashaat EA, Zaki MS, Eid OM, Ismail S, Hammad SA, Megahed H, ElAwady H, Refaat KM, Hussien S, Helmy N, Abd Allah SG, Mohamed AM, El Ruby MO. Clinical and genetic characterization of ten Egyptian patients with Wolf-Hirschhorn syndrome and review of literature. *Mol Genet Genomic Med*. 2021 Feb;9(2):e1546. doi: 10.1002/mgg3.1546. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33217222; PMCID: PMC8077161.
13. Lamônica D, Rosa KG, Ribeiro E, da Rocha E, Martins MF, Giacheti CM. Clinical features, behaviour and language in Wolf-Hirschhorn syndrome. *BMJ Case Rep*. 2025 May 21;18(5):e264591. doi: 10.1136/bcr-2024-264591. PMID: 40404199.
14. Nag HE, Bergsaker DK, et al. A structured assessment of motor function, behavior, and communication in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Med Genet*. 2017 Nov;60(11):610-617.
15. Blanco-Lago R, Malaga-Dieguez I, et al. Wolf-Hirschhorn syndrome. Description of a Spanish cohort of 51 cases and a literature review. *Rev Neurol*. 2017 May 1; 64(9):393-400.
16. Fisch GS, Grossfeld P, Falk R, Battaglia A, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of Wolf-Hirschhorn syndrome and other subtelomeric microdeletions. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(4):417-26. Epub 2010/10/29.
17. Antonius T, Draaisma J, Levchenko E, Knoers N, Renier W, van Ravenswaaij C. Growth charts for Wolf-Hirschhorn syndrome (0-4 years of age). *Eur J Pediatr*. 2008;167(7):807-10. Epub 2007/09/18.
18. Cassidy SB, Allanson JE, "Deletion 4p: Wolf-Hirschhorn Syndrome," in *Management of Genetic Syndromes*, 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2010, ch. 19, pp. 249 - 259.
19. Calhoun ARUL, Lortz A, Casper TC, Carey JC. Extended Growth Curves for the Wolf-Hirschhorn Syndrome (4p-). *Am J Med Genet A*. 2025 Aug;197(8):e64075. doi: 10.1002/ajmg.a.64075. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40156374.
20. Katsoudas S, Tsitseklis E, Pichlinski I, Techlemetz N, Polychroni I, Koumpagioti D, Dimitriadi F. Wolf-Hirschhorn syndrome with growth hormone deficiency: long-term response to RhGH therapy. *Hormones (Athens)*. 2026 Mar;25(1):311-318. doi: 10.1007/s42000-025-00722-7. Epub 2025 Sep 29. PMID: 41017003.
21. Bayhan, T. , Aydin, B. , Yalcin, B. , Orhan, D. and Akyuz, C. (2017), Hepatoblastoma and Wolf-Hirschhorn syndrome: Coincidence or a new feature of a rare disease? *Pediatrics International*, 59: 1028-1029.
22. Sara Rutter, Raffaella A Morotti, Steven Peterec & Patrick G. Gallagher (2017) Hepatic Malignancy in an Infant with Wolf-Hirschhorn Syndrome, *Fetal and Pediatric Pathology*, 36:3, 256-262.

23. Carey JC, Lortz A, Mendel A, Battaglia A. Natural history study of adults with Wolf-Hirschhorn syndrome 2: Patient-reported outcomes study. *Am J Med Genet A*. 2021 Jul;185(7):2065-2069. doi: 10.1002/ajmg.a.62220. Epub 2021 May 5. PMID: 33949758.
24. Blanco-Lago R, Málaga I, Tenorio-Castaño JA, Álvarez-Álvarez N, Lapunzina P, Nevado J. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical Insights from a Pediatric Cohort and a Review of the Literature. *J Clin Med*. 2025 Nov 13;14(22):8044. doi: 10.3390/jcm14228044. PMID: 41303083; PMCID: PMC12653090.
25. Horiguchi A, Koichihara R, Kikuchi K, Nonoyama H, Daida A, Oba D, Hirata Y, Matsuura R, Ohashi H, Hamano SI. Efficacy of Antiseizure Medications in Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Neuropediatrics*. 2023 Oct;54(5):339-343. doi: 10.1055/a-2077-1988. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37075791.
26. Ho KS, Markham LM, et al. A survey of antiepileptic drug responses identifies drugs with potential efficacy for seizure control in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Epilepsy Behav*. 2018 Apr;81:55-61.
27. Kuriko Kagitani-Shimono KI, Kazamasa Otani, Noriko Kamio, Takeshi Okinaga, Yasuhisa Toribe, Yasuhiro Suzuki, Keiichi Izono. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn Syndrome (4p-). *Epilepsia*. 2005;46(1):150-5.
28. Ozcan A, Acer H, Ciraci S, Gumus H, Karakukcu M, Patiroglu T, Ozdemir MA, Unal E. Neuroblastoma in a Child With Wolf-Hirschhorn Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017 May;39(4):e224-e226. doi: 10.1097/MPH.0000000000000768. PMID: 28085742.
29. Gavril EC, Luca AC, Curpan AS, Popescu R, Resmerita I, Panzaru MC, Butnariu LI, Gorduza EV, Gramescu M, Rusu C. Wolf-Hirschhorn Syndrome: Clinical and Genetic Study of 7 New Cases, and Mini Review. *Children (Basel)*. 2021 Aug 30;8(9):751. doi: 10.3390/children8090751. PMID: 34572183; PMCID: PMC8471045.
30. 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 May-Jun;2(5-6):283-94. doi: 10.1242/dmm.002287. Epub 2009 Apr 21. PMID: 19383940; PMCID: PMC2675798.
31. Percell RL Jr, Percell HC, Miller KA. A Different Breed of Wolf: First Known Case of Wolf-Hirschhorn Syndrome with Third-degree Atrioventricular Block Requiring Pacemaker Implantation. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2020 Jun 15;11(6):4147-4150. doi: 10.19102/icrm.2020.110601. PMID: 32596030; PMCID: PMC7313625.
32. Bonasoni MP, Pati M, Shah K, Musarò A, Blasi I, Vanacore F, Botticelli G, Barbieri V, Bizzarri V, Marinelli M, Foroni M, Aguzzoli L, Pollazzon M. Renal Hypoplasia and Oligomeganephronia in a Fetus with Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2025 Oct 24;15(21):2687. doi: 10.3390/diagnostics15212687. PMID: 41225980; PMCID: PMC12610615.
33. Hanley-Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr*. 1998;133(1):141-3. Epub 1998/07/22.
34. Campos-Sanchez E, Deleyto-Seldas N, Dominguez V, Carrillo-de-Santa-Pau E, Ura K, Rocha PP, Kim J, Aljoufi A, Esteve-Codina A, Dabad M, Gut M, Heyn H, Kaneda Y, Nimura K, Skok JA, Martinez-Frias ML, Cobaleda C. Wolf-Hirschhorn Syndrome Candidate 1 Is Necessary for Correct Hematopoietic and B Cell Development. *Cell Rep*. 2017 May 23;19(8):1586-1601. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.069. PMID: 28538178; PMCID: PMC5510986.
35. Sharathkumar A, Kirby M, Freedman M, Abdelhaleem M, Chitayat D, Teshima IE, Dror Y. Malignant hematological disorders in children with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet A*. 2003 Jun 1;119A(2):194-9. doi: 10.1002/ajmg.a.20080. PMID: 12749063.
36. Xu Xu, Andrea Erika Balazs, SAT-223 Endocrinopathies Associated with Wolf-Hirschhorn Syndrome, *Journal of the Endocrine Society*, Volume 9, Issue Supplement_1, October-November 2025, bvaf149.1790
37. Limeres J, Serrano C, De Nova JM, Silvestre-Rangil J, Machuca G, Maura I, Cruz Ruiz-Villandiego J, Diz P, Blanco-Lago R, Nevado J, Diniz-Freitas M. Oral Manifestations of Wolf-Hirschhorn Syndrome: Genotype-Phenotype Correlation Analysis. *J Clin Med*. 2020 Nov 4;9(11):3556. doi: 10.3390/jcm9113556. PMID: 33158290; PMCID: PMC7694380.
38. Serrano Martín C, Fernández Feijoo J, García Mato E, Varela Aneiros I, Diniz Freitas M, Vázquez García E, Limeres Posse J. A practical approach to dental care for patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Spec Care Dentist*. 2022 Mar;42(2):137-142.39.
39. Simonini C, Hoopmann M, Kagan KO, Schröder T, Gembruch U, Geipel A. Prenatal sonographic findings in confirmed cases of Wolf-Hirschhorn syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Apr 15;22(1):327.
40. Feng Tang, Yang Zeng, Li Wang, Daishu Yin, Lin Chen, Dan Xie, Jing Wang. Prenatal phenotype of Wolf-Hirschhorn syndrome: A case series and literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2023 Jun;11(6):e2155.
41. Battaglia A, Lortz A, Carey JC. Natural history study of adults with Wolf-Hirschhorn syndrome 1: Case series of personally observed 35 individuals. *Am J Med Genet A*. 2021 Jun;185(6):1794-1802. doi: 10.1002/ajmg.a.62176. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33760347.