

Caracterización fenotípica psicomotora y psicolingüística en el síndrome de Wolf-Hirschhorn: un estudio de 18 casos

J. ARROITAJAUREGI CAMPOS¹, M.Á. FERNÁNDEZ CUESTA², M.Y. ESCANCIANO GARCÍA³, C. COBALEDA HERNÁNDEZ⁴,
M. GARCÍA MARTÍN⁵, I. AMAYRA CARO⁶

¹Psicóloga colaboradora Equipo Neuroemotion. Departamento de Psicología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Deusto. Bilbao. ²Médico adjunto. Sección Neuropediatría. Hospital Universitario de Basurto-Osakidetza. Bilbao. ³Médico de Atención Primaria. Centro de Salud de Atención Primaria de Otxarkoaga-Osakidetza. Bilbao. Miembro de la Asociación vasca y Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. ⁴Investigador científico. CSIC. Centro de Biología Molecular Severo Ochoa CBMSO. Madrid. ⁵Profesora del Departamento de Psicología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Deusto. Bilbao. ⁶Director del Equipo Neuroemotion de Investigación de Enfermedades Neuromusculares y del Neurodesarrollo. Departamento de Psicología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Deusto. Bilbao.

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH) es una enfermedad rara de origen genético causado por una deleción parcial en la región terminal del brazo corto del cromosoma 4. La finalidad de este estudio es explorar variables del fenotipo cognitivo y su relación con el desarrollo evolutivo motor, visuoespacial, visuomotriz y del lenguaje en niños/as con esta patología.

Pacientes y método. La investigación se dirige a una muestra incidental de 18 pacientes con diagnóstico clínico en el SWH, entre 1 y 23 años de edad, procedentes de diferentes países de habla hispana.

VARIABLES e instrumentos. Se recogieron diferentes variables diagnósticas, clínicas y neuropsicológicas como el desarrollo somático (desarrollo físico, motor y sensorial) y desarrollo cognitivo (desarrollo visuoespacial, visuomotriz, lenguaje comprensivo y expresivo). Se utilizaron dos instrumentos de medida: Cuestionario *ad hoc* de evaluación del desarrollo motor, visuoespacial, visuomotriz y del lenguaje, y la versión española de la Escala Barthel. La recogida de datos fue realizada mediante la información proporcionada por los progenitores.

Resultados. El principal hallazgo de este estudio es que los/as niños/as con baja talla actual, bajo peso actual, menor perímetro craneal actual y con estatus epiléptico presentan mayor incidencia de problemas en el desarrollo evolutivo, en comparación con aquellos/as que actual-

mente presentan mayor talla, más peso, mayor perímetro craneal y sin estatus epiléptico.

Conclusiones. Se constata un doble fenotipo cognitivo específico acorde a la muestra estudiada que puede ayudar a crear un primer perfil neuroevolutivo del SWH en la praxis sanitaria, educativa y/o social.

Palabras clave: Deleción 4p; Desarrollo evolutivo; Desarrollo motor; Desarrollo visuoespacial; Desarrollo visuomotriz; Enfermedades raras; Lenguaje; Síndrome de Wolf-Hirschhorn.

PSYCHOMOTOR AND PSYCHOLINGUISTIC PHENOTYPIC CHARACTERIZATION IN WOLF-HIRSCHHORN SYNDROME: A STUDY OF 18 CASES

ABSTRACT

Introduction. Wolf-Hirschhorn Syndrome (WHS) is a rare genetic disorder caused by a partial deletion in the terminal region of the short arm of chromosome 4. The purpose of this study is to explore cognitive phenotype variables and their relationship with motor, visuospatial, visuomotor and language development in children with WHS.

Patients and method. The research targets an incidental sample of 18 patients clinically diagnosed with

Correspondencia: june.arroitajauregi@opendeusto.es (J. Arroitajauregi)

© 2023 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

WHS, aged between 1 and 23 years, from various Spanish-speaking countries.

Variables and instruments. Different diagnostic, clinical and neuropsychological variables were collected, including somatic development (physical, motor and sensory) and cognitive development (visuospatial, visuomotor, receptive and expressive language). Two measurement instruments were utilized: an ad hoc questionnaire assessing motor, visuospatial, visuomotor and language development, and the Spanish version of the Barthel Scale. Data collection relied on information provided by the parents.

Results. The main finding of this study indicates that children with lower current height, weight, and head circumference, as well as those experiencing status epilepticus, demonstrate a higher incidence of developmental problems compared to those with higher current measurements of those variables, and with no status epilepticus.

Conclusions. A distinct double cognitive phenotype was observed within the studied sample, which may help to create an initial neurodevelopmental profile of WHS for clinical, educational, and social purposes.

Keywords: 4p deletion; Child developmental; Language development; Motor development; Visuomotor development; Visuospatial development; Rare diseases; Wolf-Hirschhorn syndrome.

INTRODUCCIÓN

Una enfermedad es considerada rara o poco frecuente cuando afecta a un número pequeño y limitado de la población general (1/2.000)^(1,2). En España, la cifra se sitúa en más de 3 millones de personas⁽²⁾. El 70% de estas enfermedades debuta en la infancia⁽³⁾.

El síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH, ORPHA #280, OMIM #194190, CIE-11: LD44.41)^(5,6) es una enfermedad rara cuya incidencia se estima en 1/50.000-1/20.000 nacimientos, con predominio del sexo femenino 2:1⁽⁴⁻⁶⁾. De origen genético, está causado por una deleción parcial en la región terminal del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3). También se le conoce como síndrome 4p-, monosomía terminal 4p o deleción terminal 4p –incluye el síndrome Pitt-Rogers-Danks–⁽⁶⁾.

El SWH es un trastorno del desarrollo con una facies característica, retraso en el crecimiento intrauterino (CIR) y extrauterino (CER), microcefalia, convulsiones, hipotonía y retraso grave en el desarrollo motor, en el habla y en el lenguaje^(4,6). Como en la mayoría de las enfermedades raras,

existe poca información sobre las características y evolución del síndrome. No obstante, a medida que se describen casos en la literatura, se observa que no todas las personas con SWH presentan el mismo grado de afectación ni de evolución. La mayoría de estos estudios recogen datos sobre el desarrollo evolutivo motor o del lenguaje comprensivo y/o expresivo⁽⁷⁻²¹⁾ (tabla I).

En cuanto al fenotipo cognitivo en el SWH, las pocas investigaciones que lo evalúan refieren un retraso global y problemas de aprendizaje^(16,19,22-24). Destaca un perfil neurocognitivo de discapacidad intelectual, gran dependencia, bajo desarrollo motor y trastornos del lenguaje de tipo expresivo más que comprensivo^(10,13,15,16,18-20). En general, no se supera el desarrollo evolutivo de un/a niño/a de 36 meses de edad^(10,20). Sin embargo, estos datos contrastan con estudios donde un tercio de los pacientes muestran un retraso cognitivo leve o moderado^(23,25), pueden sentarse de forma autónoma^(9,12,14,21), caminar –de forma independiente o con apoyo^(4,9,11,12,14,15,21,24)–, hacer frases sencillas^(4,9,11,14,15,21) y tener control cefálico^(9,12,24). En líneas generales, investigaciones más recientes refieren mejores resultados de los descritos hasta la fecha en el desarrollo cognitivo, motor y del lenguaje comprensivo y expresivo^(7,9,11,14,15).

En relación a la epilepsia, está presente en el conjunto de la bibliografía consultada^(4-6,8,9,12-19,21-28). Debuta antes de los 3 años de vida, con un período *cénit* entre los 3 meses y los 2 años de edad^(6,15,18,26,28). No obstante, parece que tiene buen pronóstico^(6,30), llegando a remitir y/o desaparecer hasta en el 50-55% de los casos en la niñez o al llegar a los 13 de años de edad^(30,31). La incidencia de estatus epiléptico ronda el 45-55% de los casos observados^(6,9,15,26,28,30). Sería importante conocer si ocurren en edades muy tempranas por su posible impacto en el pronóstico neurocognitivo del niño/a^(26,28,29).

La finalidad de este estudio es explorar variables del fenotipo cognitivo en el SWH y su relación con variables clínicas y neuropsicológicas en la adquisición de diferentes hitos evolutivos del desarrollo.

MÉTODO

Participantes

Se diseñó un estudio de corte transversal dirigido a familias con hijos/as con SWH. Fueron contactados a través de la Fundación Síndrome de Wolf-Hirschhorn (FSWH 4p-), sita en el País Vasco. Las personas informantes fueron en mayor proporción madres cuidadoras (88,9%). La muestra clínica estuvo integrada por 18 niños/as SWH, 4 varones (22,2%) y 14 mujeres (77,8%), de entre 1 y 23 años, procedentes de

TABLA I. Análisis comparativo del desarrollo motor, visuomotoriz y del lenguaje comprensivo y expresivo de nuestro estudio con los datos de la literatura.

Hitos evolutivos	Wieczorek et al. ²¹ (n=13) Fr %	Sabbadini et al. ²⁴ (n=11) Fr %	Battaglia et al. ⁴ (n=87) Fr %	Blanco-Lago et al. ¹⁵ (n=51) Fr %	Nag et al. ¹⁴ (n=13) Fr %	Yamamoto-Shimajima et al. ¹² (n=10) Fr %	Berrocoso et al. ¹¹ (n=22) Fr %	Limeres et al. ⁹ (n=31) Fr %	Nuestro estudio (n=18) Fr %
Desarrollo motor									
Control cefálico	-	82%	-	-	-	4/10 (0,25-1) ^a	-	96,8%	83,3% (0,0-7) ^a
Arrastre/Gateo	-	-	-	-	3/10 (0,75-2 ½) ^a	-	-	-	27,8% (1-5) ^a
Sentarse autónomo	46% (1 ₈ /12-5) ^a	-	-	-	5/10 (0,58-7) ^a	5/10 (0,8-3) ^a	-	67,7%	66,7% (1-23) ^a
Caminar	con apoyo	-	82%	20% (2-12) ^a	13% (4-16) ^a	2/10	-	64,5%	33,3% (1-10) ^a
	autónomo	31% (3-5) ^a	-	25% (2-12) ^a	45% (4-16) ^a	5/10 (1,16-6) ^a	2/10 (2,8) ^a	69,2% (3,75-18,42) ^a	35,5% (2-7) ^a
Desarrollo visuomotoriz									
Dibujar/Pintar	-	2/11	-	-	4/10	-	-	-	16,7% (12-18) ^a
Ensartar figuras	-	2/11	-	-	-	-	-	-	44,4% (4-17) ^a
Lenguaje comprensivo									
Señalar objetos/imágenes	-	55%	-	-	-	-	-	-	55,6% (3-8) ^a
Emitir respuesta corporal coherente a la pregunta	-	4/7	-	-	-	-	-	-	55,6% (3-14) ^a
Seguir instrucciones sencillas	contextuales	-	64%	-	-	5/10	-	-	50% (3-7) ^a
	no contextuales	-	45%	-	-	-	-	-	-
Lenguaje expresivo									
Decir palabras aisladas	-	2/11	-	45% (7-15) ^a	5/10 (1,25-6) ^a	1/10 (2,8) ^a	17,6% (1,83-10,25) ^a	32,3%	55,6% (4-10) ^a
Juntar dos o más palabras	-	-	-	-	5/10	-	17,6% (3,75-13,33) ^a	-	33,3% (4-13) ^a
Hacer frases sencillas	23% (1 ₆ /12-4) ^a	-	6%	27% (7-15) ^a	4/10	-	11,8% (11,08-11,15) ^a	12,9%	27,8% (4-20) ^a
Habla comprensible	-	1/11	-	-	-	-	-	-	27,8% (4-20) ^a
Mantener conversaciones	-	18%	-	-	-	-	-	-	11,1% (4) ^a

^aRango de edad mínimo y máximo de la muestra estudiada que ha alcanzado este hito; Fr: frecuencia; %: porcentaje; -: No se dispone de información.

diferentes países de habla hispana: España (n= 10), Chile (n=2), Costa Rica (n=2), México (n=2), Guatemala (n=1) y Perú (n=1).

Los criterios de inclusión en la investigación fueron: a) diagnóstico clínico confirmado en SWH; b) cumplimentación de los instrumentos de evaluación por parte de una familia o

persona (madre, padre o tutor/a legal) que tenga a su cargo el cuidado de un/a hijo/a con SWH; c) aceptación previa del documento de consentimiento informado; d) acceso y uso de internet, y e) edad inferior a 25 años. No se aplicó ningún criterio de exclusión salvo la verificación del propio diagnóstico clínico del síndrome.

Instrumentos

La investigación incluyó dos instrumentos de medida: Cuestionario *ad hoc* de evaluación del desarrollo motor, visuoespacial, visuomotriz y del lenguaje comprensivo y expresivo, y la versión española de la Escala Barthel⁽³²⁾.

El Cuestionario de evaluación *ad hoc* lo conforman 25 preguntas distribuidas en diferentes apartados (anexo 1). Por su parte, la Escala Barthel –versión española (Cid-Ruzafa et al., 1997, p. 129)⁽³²⁾– es un cuestionario que consta de 10 ítems con una escala de respuesta tipo Likert. Valora el grado de dependencia/autonomía en las actividades de la vida diaria. La puntuación final oscila entre 0 y 100. Puntuaciones cercanas a 100 indican un mayor grado de autonomía. La consistencia interna en población española presenta un alfa de Cronbach de 0,86-0,92. Existen evidencias sobre su validez de constructo como buen predictor para medir autonomía *versus* dependencia y su adaptabilidad a diferentes contextos culturales.

Procedimiento

El reclutamiento se llevó a cabo a través de la Fundación SWH (FSWH 4p-). Se envió un *e-mail* informativo a las familias interesadas explicándoles el objetivo del estudio, requisitos y procedimiento. Veinticinco familias respondieron a un breve formulario en línea a través del recurso *Google Forms* sobre el desarrollo evolutivo de sus hijos/as con SWH. Teniéndolo en cuenta, se elaboró un Cuestionario *ad hoc*. Se contactó nuevamente con la FSWH 4p-, quien remitió el estudio a un Comité para su valoración y aprobación. A continuación, se procedió con la recogida de datos. De las veinticinco familias iniciales, dieciocho enviaron toda la información solicitada y cumplieron el protocolo de *Google Forms* (Cuestionario *ad hoc* y adaptación española de la Escala Barthel). Se estimó una duración de 40 minutos, comenzando con el Cuestionario de evaluación y continuando con la Escala Barthel. Todas las familias participantes fueron informadas de las condiciones éticas del estudio y de la necesidad y obligatoriedad de recoger su consentimiento informado.

Análisis de datos

Al objeto de analizar las características de la muestra, se aplicaron estadísticos de posición y de tendencia central (frecuencias, porcentajes, medias, puntuaciones medias y desviaciones estándar). Para establecer relación entre variables nominales, ordinales o escalares de tipo no paramétrico, se aplicaron las técnicas U de Mann-Whitney y Rho de Spearman. Se tomó como nivel de significación $p < 0,05$. Se calculó el tamaño del efecto siguiendo los criterios de Coolican (2009): 0,10 pequeño, 0,30 mediano y 0,50 grande⁽³³⁾.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 25 (IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

Del conjunto de los datos obtenidos (tabla II), referir el predominio del sexo femenino sobre el masculino 2:1. La muestra presenta una edad media actual de 11,46 años. La edad media de diagnóstico se sitúa en los 2,3 años ($\pm 2,6$). La prueba diagnóstica más utilizada es el CGH-Array. El rasgo antropométrico más característico al nacimiento es el bajo peso, con una media de 2,17 kg ($\pm 0,68$). Cabe destacar el perímetro craneal actual con una media de 47,59 cm ($\pm 4,73$). Un 83,3% de la muestra presenta epilepsia y más de la mitad de los casos estatus epiléptico. La edad de inicio de la epilepsia son los 8,0 meses de edad ($\pm 5,65$). El 66,7% de la muestra tiene o ha tenido prescrito tratamiento antiepiléptico. El 44,5% recibe o ha recibido monoterapia y un 22,2% tratamiento combinado: i) ácido valpróico y levetiracetam; ii) ácido valpróico, levetiracetam y rufinamida; iii) ácido valpróico, clobazam y fenobarbital; iv) lacosamida y brivaracetam, y v) valproato sódico y etosuximida.

Adquisición o logro de diferentes hitos evolutivos

En cuanto al área motora se refiere (tabla III), el hito de mayor nivel conseguido es el control cefálico, seguido de la sedestación autónoma y el caminar autónomo. Por el contrario, el gateo únicamente lo realiza el 27% de la muestra. A nivel visuomotriz, la mitad de la muestra consigue encontrar objetos previamente escondidos, el 44% logra garabatear o ensartar figuras, y alrededor del 33% construir torres y emparejar imágenes iguales. En menor medida, se observa copiar líneas/círculos, hacer puzles o dibujar/pintar.

En el área visuoespacial, los hitos son: indicar partes del cuerpo y orientarse en espacios conocidos, seguido de diferenciar arriba/abajo y señalar objetos con la mirada. Por el contrario, diferenciar derecha/izquierda lo logra el 5% ($n=1$) de la muestra.

En el área del lenguaje comprensivo (tabla IV), destaca el alto porcentaje de la muestra capaz de dirigir su mirada o cuerpo hacia la persona nombrada. Más de la mitad consigue señalar objetos/imágenes o emitir una respuesta corporal coherente a la pregunta, y casi la mitad logra seguir instrucciones sencillas. En cuanto al lenguaje expresivo, la muestra estudiada es capaz de decir palabras aisladas, tener un vocabulario básico, juntar dos o más palabras o decir su nombre. En menor porcentaje, hacer frases sencillas, tener un habla comprensible, hacer oraciones completas o mantener

TABLA II. Datos sociodemográficos y antropométricos de la muestra (n=18).			
Variables	n	Rango (mín.-máx.)	N (%) / M (DE)
Sexo			
Mujer	14		77,8%
Hombre	4		22,2%
Edad (años)^a		1-23	11,46 (7,12)
Tipo prueba diagnóstico clínico			
FISH	2		11,1%
CGH-Array	8		44,4%
Cariograma	7		38,9%
MLPA	1		5,6%
Diagnóstico clínico			
Edad (meses) ^a		0,10-9,0	2,30 (2,60)
Variables antropométricas al nacimiento^a			
Talla (cm)		39-54	45,19 (3,98)
Peso (kg)		1-3,99	2,17 (0,68)
Perímetro craneal (cm)		27-37	31,43 (2,96)
Variables antropométricas actuales^a			
Talla (cm)		65-185	113,94 (30,32)
Peso (kg)		6,27-84	24,27 (20,01)
Perímetro craneal (cm)		42-58	47,59 (4,73)
Epilepsia	15		83,3%
Edad inicio (meses)	15	2-24	8,0 (5,65)
Fármaco antiepiléptico	12		66,7%
Tipo fármaco antiepiléptico			
Ácido valproico	4		22,2%
Levetiracetam	3		16,7%
Fenobarbital	1		5,6%
Combinado	4		22,2%
Estatus epiléptico	10		55,6%

^an=18; M: media; DE: desviación estándar; %: porcentaje.

conversaciones. No se constata ninguna persona capaz de leer o escribir palabras/números (figura 1).

Variables asociadas al desarrollo evolutivo y al nivel de dependencia

Género y edad actual

No se han efectuado análisis correlacionales entre la variable género con las variables del desarrollo evolutivo dado el bajo porcentaje de varones (n=4).

En cuanto a la edad actual, se aprecia una correlación positiva con el peso actual ($Rho = -0,660$; $p = 0,003$) y la

talla actual ($Rho = -0,832$; $p < 0,001$). Sin embargo, no se observa relación de esta variable con el grado de dependencia/autonomía ni con las variables del desarrollo evolutivo evaluadas.

Sobre el grado de dependencia *versus* autonomía, la media de la muestra estudiada es de 26,94 ($\pm 27,87$) –dependencia severa⁽³³⁾–, siendo el 55,6% totalmente dependiente, el 27,8% dependiente severo y el 16,7% moderado.

Peso, talla y perímetro craneal actual

Se observa que el peso actual correlaciona con grado de dependencia, desarrollo visuomotoriz y nivel de lenguaje

TABLA III. Desarrollo evolutivo motor, visuomotriz y visuoespacial en nuestra muestra SWH.

Variables	Porcentaje %	Rango (mín.-máx.)	M (DE)
<i>Desarrollo motor</i>			
Control cefálico	83,3	0,0-6,6	1,71 (1,82)
Gateo	27,8	1,0-5,0	3,6 (1,67)
Sentarse autónomo	66,7	1,1-23,0	5,34 (6,74)
Caminar autónomo	44,4	2,2-7,0	3,66 (1,60)
<i>Desarrollo visuomotriz</i>			
Garabateo	44,4	3,0-9,0	5,45 (2,15)
Copiar líneas/círculos	16,7	4,0-12,0	8,66 (4,16)
Dibujar/Pintar	16,7	12,0-18,0	14,33 (3,21)
Construir torres	33,3	4,6-13,0	6,70 (3,13)
Hacer puzles	16,7	6,0-17,6	9,86 (6,69)
Ensartar figuras	44,4	4,6-17,6	9,02 (4,77)
Emparejar imágenes iguales	33,3	6,0-17,6	10,93 (4,39)
Encontrar objetos escondidos	50,0	4,0-17,6	8,24 (4,40)
<i>Desarrollo visuoespacial</i>			
Diferenciar derecha/izquierda	5,6	3,0-3,0	3,00 (0,0)
Diferenciar arriba/abajo	44,4	3,0-10,0	6,65 (2,41)
Señalar objetos con la mirada	44,4	3,0-6,0	4,80 (1,21)
Indicar partes del cuerpo	55,6	3,0-11,0	6,36 (2,59)
Orientarse en espacios conocidos	55,6	2,2-12,0	6,68 (3,26)
Orientarse en espacios nuevos	11,1	3,0-7,0	5,00 (2,82)

M: media; DE: desviación estándar.

TABLA IV. Desarrollo evolutivo del lenguaje comprensivo y expresivo en nuestra muestra SWH.

Variables	Porcentaje %	Rango (mín.-máx.)	M (DE)
<i>Lenguaje comprensivo</i>			
Señalar objetos/imágenes	55,6	3,0-8,0	4,86 (1,74)
Dirigir cuerpo/mirada persona nombrada	72,2	1,1-11,0	4,92 (3,13)
Seguir instrucciones sencillas	50	3,0-7,0	4,62 (1,50)
Emitir respuesta corporal coherente a la pregunta	55,6	3,0-14,0	5,87 (3,75)
<i>Lenguaje expresivo</i>			
Decir su nombre	33,3	4,0-14,0	6,75 (4,85)
Decir palabras aisladas	55,6	3,6-10,0	4,95 (2,02)
Tener vocabulario básico: nombres	33,3	4,0-12,0	6,40 (3,36)
Juntar dos o más palabras	33,3	4,0-13,0	6,80 (3,83)
Hacer frases sencillas	27,8	4,0-20,0	11,0 (7,78)
Hacer oraciones completas	11,1	4,0-20,0	12,0 (11,31)
Habla comprensible	27,8	4,0-20,0	8,25 (7,84)
Mantener conversaciones	11,1	4,0-4,0	4,00 (0,0)
Escribir palabras	0		
Leer palabras	0		

M: media; DE: desviación estándar.

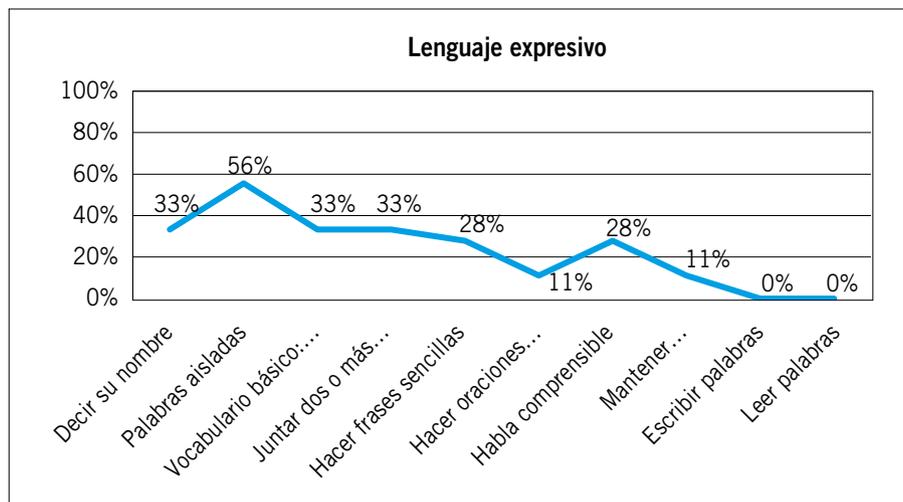


Figura 1. Representación gráfica del porcentaje de adquisición del lenguaje expresivo en la muestra de estudio SWH.

TABLA V. Variables demográficas y antropométricas relacionadas con el desarrollo evolutivo y el nivel de dependencia.

Variables	Rho	p
<i>Peso actual</i>		
Grado dependencia	0,529	0,024
Desarrollo visuomotriz	0,525	0,025
Lenguaje comprensivo	0,538	0,021
<i>Talla actual</i>		
Grado dependencia	0,565	0,015
Desarrollo visuomotriz	0,525	0,019
Desarrollo visuoespacial	0,495	0,037
Lenguaje comprensivo	0,606	0,008
<i>Perímetro craneal actual (puntuaciones Z)</i>		
Grado dependencia	0,803	< 0,001
Desarrollo motor	0,739	
Desarrollo visuomotriz	0,826	
Desarrollo visuoespacial	0,879	
Lenguaje comprensivo	0,886	
Lenguaje expresivo	0,794	

comprensivo (tabla V). Por su parte, la talla actual correlaciona con nivel de dependencia, grado de desarrollo visuomotriz, visuoespacial y lenguaje comprensivo. Apuntar que el perímetro craneal actual es la variable que presenta una correlación más significativa con diferentes variables del desarrollo evolutivo estudiadas, mostrando una correlación positiva con grado de autonomía, desarrollo motor, visuomotriz, visuoespacial y lenguaje comprensivo y expresivo (tabla V). Las correlaciones se efectuaron con el valor Z del perímetro

TABLA VI. Otras variables asociadas al desarrollo evolutivo y nivel de dependencia.

Variables	U	Z	p	r _{bis}
<i>Estatus epiléptico</i>				
Desarrollo visuomotriz	8,50	-2,994	0,003	0,70
Desarrollo visuoespacial	10,00	-2,83	0,005	0,67
Lenguaje comprensivo	12,00	-2,626	0,009	0,62
Lenguaje expresivo	14,00	-2,39	0,017	0,56
Grado dependencia	4,50	-3,19	0,001	0,75
Peso actual (kg)	12,00	-2,48	0,013	0,58
Talla actual (cm)	10,00	-2,66	0,008	0,62
PC actual (cm)	0,850	-2,806	0,005	0,66
<i>Problemas de sueño^a</i>				
Desarrollo motor	16,00	-2,20	0,027	0,53

^an=9; PC: perímetro craneal.

craneal de la muestra estudiada, dada la imposibilidad de transformar los valores absolutos en puntuaciones escalares a través de las escalas de la OMS⁽³⁴⁾, cuyo límite máximo de edad son 5 años, ni con las tablas de crecimiento de la Fundación Faustino Orbegozo⁽³⁵⁾, cuyas puntuaciones no recogen centiles inferiores a 3. Este es el caso de la muestra estudiada, con un 83,33% de la misma cuyas puntuaciones muestran un claro efecto suelo (centil inferior a 3).

Estatus epiléptico

Se observa relación (n= 10) entre el estatus epiléptico y el grado de dependencia, desarrollo visuomotriz, visuoespacial, lenguaje comprensivo y expresivo, y con las variables antropométricas actuales (tabla VI). El grado de relación observado según el tamaño del efecto (r_{bis}) es en todos los

casos superior a 0,50. Por su parte, no se observa correlación entre la edad de inicio de la epilepsia y el conjunto de las variables del desarrollo evolutivo analizadas, a excepción de 'Seguir instrucciones sencillas' ($Rho = -0,949$; $p = 0,014$), 'Señalar objetos/imágenes' ($Rho = -0,817$; $p = 0,025$) y 'Control cefálico' ($Rho = 0,709$; $p = 0,022$).

Tratamiento farmacológico

No se aprecia relación entre el tipo de fármaco administrado y el grado de dependencia o las variables del desarrollo evolutivo estudiadas ($p > 0,05$).

Problemas de sueño

La mitad de la muestra presenta problemas de sueño (conciliación o mantenimiento). Esta variable correlaciona negativamente con el grado de desarrollo motor (tabla VI).

Edad de escolarización y tipo de centro educativo

La edad media de inicio de la escolarización fue de 3,20 años ($\pm 1,54$; min. 0,9-máx. 6). No se observa relación ni de la edad de inicio ni del tipo de centro educativo (1=centro ordinario, 2=centro de educación especial, 3=centro combinado) con las diferentes variables del desarrollo evolutivo o el grado de dependencia/autonomía ($p > 0,05$).

Procedencia por continente

No existen diferencias entre la población proveniente de Latinoamérica ($n=8$), frente a los pacientes procedentes de España ($n=10$), en el grado de dependencia/autonomía ni en las variables evolutivas analizadas ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, son escasas las publicaciones científicas sobre el fenotipo cognitivo y el desarrollo evolutivo en niños/as con SWH. La mayoría recogen datos puntuales sobre el área motora o del lenguaje⁽⁷⁻²¹⁾. El presente estudio amplía el número de dominios respecto a estudios previos, y explora el fenotipo cognitivo y su relación con variables clínicas y neuropsicológicas en estos/as niños/as.

A partir de los resultados sociodemográficos encontrados, cabe señalar el predominio del sexo femenino sobre el masculino, acorde a lo publicado hasta la fecha^(4-6,30). La edad media para el diagnóstico se encuentra próxima a los resultados reportados a nivel nacional^(15,18), y ligeramente inferior a nivel internacional^(4,14). En cuanto a las variables antropométricas, destacar el perímetro craneal medio actual, dato ligeramente superior comparado con Limeres et al.⁽⁹⁾, pero en la línea de Nag et al.⁽¹⁴⁾. Equivale al percentil 48 en

niñas (rango: 24-30 meses) y percentil 47 en niños (rango: 12-19 meses)⁽³⁴⁾. Se aprecia el efecto suelo (centil inferior a 3) en los sistemas de medida para la determinación del perímetro craneal en nuestra muestra, lo que ha obligado a transformar las puntuaciones absolutas en puntuaciones Z de acuerdo a la muestra del presente estudio.

Con respecto al porcentaje de epilepsia, indicar que se encuentra dentro de los rangos reportados en la bibliografía consultada^(4-6,8-9,12-19,21-28), al igual que la edad media de inicio^(6,15,18,26,28). Más de la mitad de nuestra muestra presenta estatus epiléptico, dato compatible con otros estudios^(9,15,16,26,28). Su correlación con el grado de dependencia/autonomía y el logro de diferentes hitos evolutivos nos hace pensar en un posible fenotipo cognitivo característico a la muestra SWH estudiada⁽¹⁸⁾.

En cuanto al desarrollo motor, advertir que el gateo es el hito de menor nivel conseguido, al igual que en el estudio de Nag et al.⁽¹⁴⁾. En las áreas visuomotriz y visuoespacial, apuntar que solo una persona de la muestra ($n=1$) es capaz de diferenciar derecha/izquierda. Teniendo en cuenta que el 44% de la muestra ($n=8$) logra garabatear, pero nadie lee o escribe, parece evidente prever que estos/as niños/as tendrán mayores dificultades a la hora de adquirir la lectoescritura. En cuanto al lenguaje, el conjunto de la muestra obtiene un rendimiento bajo tanto a nivel expresivo como comprensivo. Sin embargo, las puntuaciones obtenidas en ambas áreas son mejores que las reportadas hasta la fecha, en consonancia con investigaciones más recientes^(7,11,14,15). Probablemente se deba a que actualmente estamos evaluando de forma más exhaustiva los diferentes dominios del desarrollo evolutivo en las personas con SWH. La mayor adquisición de hitos del lenguaje comprensivo frente al expresivo^(7,9-11,14,15) puede deberse a problemas fonológicos y articulatorios que repercuten más en su capacidad expresiva que comprensiva^(7,10). No obstante, ambos estudios son de caso único y es preciso seguir analizando este constructo.

Con independencia de la edad, los cambios evolutivos que más se aprecian son en el área del desarrollo motor (control cefálico y sedestación autónoma), visuoespacial (indicar partes del cuerpo y orientarse en espacios conocidos) y del lenguaje comprensivo. Sin embargo, no se aprecian cambios en la misma medida en el gateo, en la orientación en espacios nuevos ni en el desarrollo visuomotriz o del lenguaje expresivo. Sobre los rangos de edad en los que se adquieren los diferentes hitos evolutivos, es importante destacar que son amplios y son necesarias investigaciones longitudinales para observar si existen cambios con el paso del tiempo en la línea de Fisch et al.⁽²²⁾.

Mención aparte merecen los problemas de sueño, donde se observa una relación negativa con el grado de desarrollo

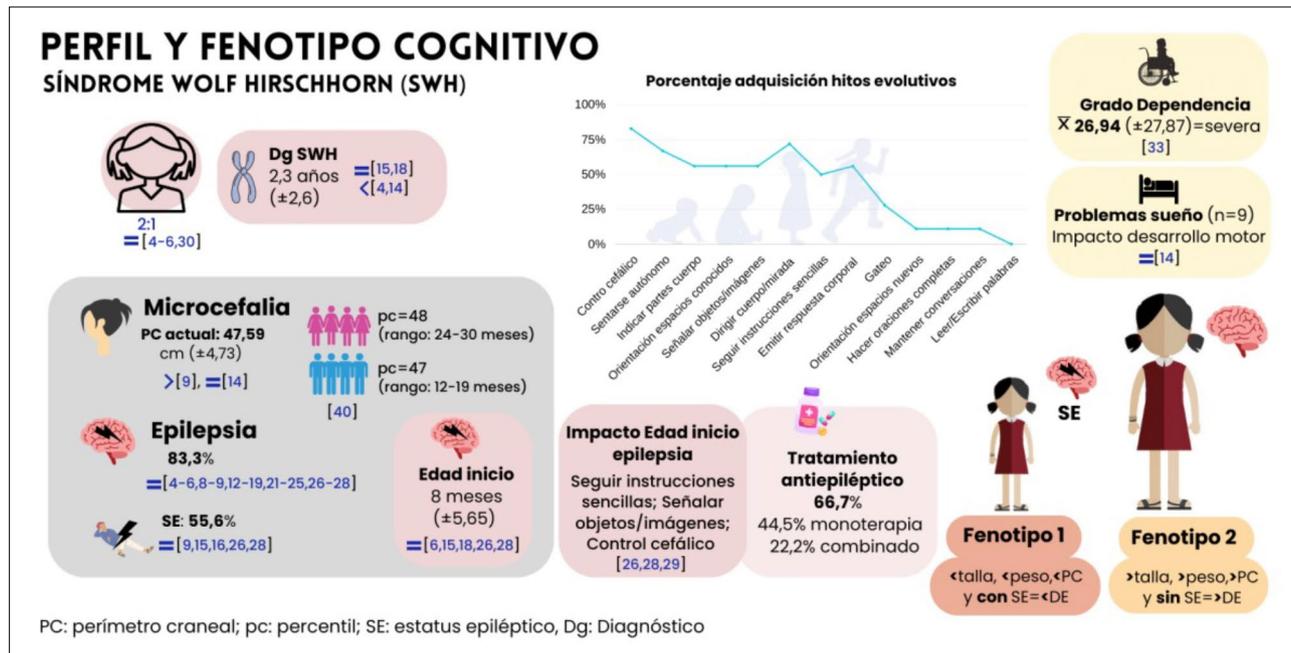


Figura 2. Ilustración del perfil y fenotipo cognitivo en el síndrome de Wolf-Hirschhorn.

motor, como en el estudio de Nag et al.⁽¹⁴⁾. Desconocemos si lo hace en algún otro dominio que no hemos podido confirmar en este estudio.

El hallazgo más interesante de nuestro trabajo son los dos fenotipos cognitivos característicos a la muestra estudiada (figura 2): los/as niños/as SWH con baja talla actual, bajo peso actual, menor perímetro craneal actual y con estatus epiléptico, muestran mayores problemas en el desarrollo evolutivo que los niños/as SWH con mayor talla actual, más peso actual, mayor perímetro craneal actual y sin estatus epiléptico. Este resultado es original y, hasta nuestro conocimiento, no existen investigaciones que hayan relacionado estas variables del fenotipo cognitivo SWH y el desarrollo evolutivo. La propuesta ahora sería conocer si existen genotipos correlativos subyacentes a cada uno de los dos fenotipos descritos.

Finalmente, advertir de las limitaciones de nuestro estudio, como es el pequeño tamaño muestral, la falta de grupo control con el que obtener una comparativa y el efecto suelo en algunas variables antropométricas estudiadas, como por ejemplo, el perímetro craneal. La dificultad en el reclutamiento de participantes radica en la baja incidencia del síndrome y en la gran dispersión geográfica de la población diana. Asimismo, en nuestro estudio solo hemos observado relación entre la edad de inicio de la epilepsia y tres hitos del desarrollo evolutivo concretos^(26,28,29). Nuestro pequeño tamaño muestral hace que tengamos que seguir investigando su impacto en el pronóstico neurocognitivo del niño/a. Por su parte, la falta de publicaciones científicas y la inexisten-

cia de test neuropsicológicos validados para su aplicación *online* en los que predomina el efecto suelo en población con diversidad cognitiva, nos lleva a utilizar cuestionarios dirigidos a los padres/madres. Son instrumentos de medida óptimos^(36,37) y de uso habitual en colectivos de personas no autónomas⁽³⁸⁾, pero resulta oportuno considerar el sesgo de recuerdo o la discapacidad social de estos progenitores a la hora de cumplimentarlos⁽³⁹⁾. Por último, teniendo presentes los resultados de esta investigación, una propuesta sería realizar un estudio longitudinal con datos reportados por los/as niños/as a través de instrumentos estandarizados no verbales. Mostraría un perfil neurocognitivo mucho más consistente y extrapolable, posibilitando examinar el efecto de las asociaciones halladas en este trabajo.

En conclusión, este estudio permite describir un doble fenotipo cognitivo específico en el SWH y su relación con la adquisición de diferentes hitos evolutivos, que puede ser de ayuda en la práctica sanitaria, educativa y/o social.

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento especial a las personas que padecen el SWH y a las familias que han participado en este estudio. A la Fundación Síndrome de Wolf-Hirschhorn (FSWH 4p-). A Cynthia Liz Ruiz Espinoza, neuropediatra del Hospital Universitario de Basurto de Bilbao. Al Equipo de Neuroemotion de la Universidad de Deusto.

APROBACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todas las familias participantes fueron informadas de las condiciones éticas del estudio y de la necesidad de recoger su consentimiento informado en cada paso del proceso acorde a la Declaración de Helsinki^a, las aportaciones éticas en la investigación de Enfermedades Raras^b (Ayuso et al., 2016), la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (art. 8. Consentimiento informado)^c y el Reglamento de la Unión Europea (UE) 2016/679, adaptado en el ordenamiento jurídico español a través de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales^d.

BIBLIOGRAFÍA

1. EURORDIS. What is a rare disease? Disponible en: <https://www.eurordis.org/information-support/what-is-a-rare-disease/>; 2023 [consultada el 1 de junio de 2023].
2. FEDER. Conoce más sobre las ER. Disponible en: <https://is.gd/hhhLsP>; 2022 [consultada el 1 de junio de 2023].
3. Nguengang WS, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Human Genet.* 2020; 28: 165-73. doi: 10.1038/s41431-019-0508-0
4. Battaglia A, Filippi T, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008; 148C(4): 246-51. doi: 10.1002/ajmg.c.30187
5. Battaglia A, South S, Carey J. Clinical utility gene card for: Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19: 492. doi: 10.1038/ejhg.2010.186
6. Orphanet. Síndrome Wolf-Hirschhorn. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>; 2023 [consultada el 1 de junio de 2023].
7. Delgado Hernández J. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Intervención en el habla y el lenguaje: a propósito de un caso [Internet]. www.espaciopedagogico.com; 2022. Disponible en: <https://is.gd/Z0s7Rc> [consultado el 15 de septiembre de 2022].
8. Gavril EC, Luca AC, Curpan AS, Popescu R, Resmerita I, Panzaru MC, et al. Wolf-Hirschhorn syndrome: Clinical and genetic study of 7 new cases, and mini review. *Children (Basel).* 2021; 8(9): 751. doi: 10.3390/children8090751
9. Limeres J, Serrano C, De Nova JM, Silvestre-Rangil J, Machuca G, Maura I, et al. Oral manifestations of Wolf-Hirschhorn syndrome: Genotype-phenotype correlation analysis. *J Clin Med.* 2020; 9(11): 3556. doi: 10.3390/jcm9113556
10. Martínez V, González-Lamuño D, Hernández S, Ceballos S, Ortega D. Habilidades comunicativas y lingüísticas del síndrome de Wolf-Hirschhorn: estudio de caso con fenotipo atenuado. Un estudio de caso. *Rev Investig Logop.* 2020; 10(1): 7-16. doi: 10.5209/rlog.64632
11. Berrocoso S, Amayra I, Lázaro E, Martínez O, López-Paz JF, García M, et al. Coping with Wolf-Hirschhorn syndrome: quality of life and psychosocial features of family carers. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15: 293. doi: 10.1186/s13023-020-01476-8
12. Yamamoto-Shimajima K, Kouwaki M, Kawashima Y, Itomi K, Momosaki K, Ozasa S, et al. Natural histories of patients with Wolf-Hirschhorn syndrome derived from variable chromosomal abnormalities. *Congenit Anom (Kyoto).* 2019; 59(5): 169-73. doi: 10.1111/cga.12318
13. Culotta S, Blackwell M. Neuropsychological profile of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Arch Clin Neuropsychol.* 2018; 33(6): 703-94. doi: 10.1093/arclin/acy061.84
14. Nag HE, Bergsaker DK, Hunn BS, Schmidt S, Hoxmark LB. A structured assessment of motor function, behavior, and communication in patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Eur J Med Genet.* 2017; 60(11): 610-17. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.08.013
15. Blanco-Lago R, Málaga-Diéguez I, Granizo-Martínez JJ., Carrera-García L, Barruz-Galián P, Lapunzina P, et al. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Descripción de una cohorte española de 51 casos y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.* 2017; 64(09): 393-400. doi: 10.33588/rn.6409.2016414
16. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: a review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015; 169(3): 216-223. doi: 10.1002/ajmg.c.31449
17. Sukarova-Angelovska E, Kocova M, Sabolich V, Palcevska S, Angelkova N. Phenotypic variations in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Balkan J Med Genet.* 2014; 17(1): 23-30. doi: 10.2478/bjmg-2014-0021
18. 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: 49-56. doi: 10.33588/rn.5702.2013175
19. 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. doi: 10.1002/ajmg.c.30279

^aDeclaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <https://is.gd/RNkgHO> [Consultado el 3 de diciembre de 2021].

^bAyuso C, Dal-Ré R, Palau F. *Ética en la investigación de las Enfermedades Raras.* Madrid: Ergon; 2016.

^cLey 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con> [Consultado el 2 de enero de 2022].

^dLey Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3/con> [Consultado el 7 de enero 2022].

DESARROLLO MOTOR, VISOESPACIAL, VISOMOTRIZ Y DEL LENGUAJE EN EL SÍNDROME WOLF HIRSCHHORN




Estimada Familia.

A través de este formulario nos gustaría conocer el *desarrollo evolutivo* en el SWH, concretamente, el *desarrollo motor, visoespacial, visomotriz y del lenguaje* en las personas que padecen esta Enfermedad Rara o Poco Frecuente.

El *tiempo estimado* para su cumplimentación es de unos 30 minutos aproximadamente.

Para cualquier duda o consulta pueden enviar un email a june.arroitajaregi@opendeusto.es

Agradecerles de antemano su colaboración.
Un saludo.

*** Obligatorio**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La aceptación en este formulario del **Consentimiento Informado** significa que usted autoriza realizar un estudio sobre la situación de su hijo/hija habiendo sido informado sobre las características y condiciones de dicho estudio y que a continuación se detallan:

- Me han informado que completaré dos cuestionarios diferentes referentes a la situación de mi hijo/hija.
- Me han informado que mi participación es voluntaria, pudiendo abandonar la evaluación cuando yo lo desee, por cualquier razón y sin ninguna consecuencia.
- Me han informado que la confidencialidad de los datos está plenamente asegurada. Los datos de mi hijo/hija serán registrados en el ordenador de forma anónima, sin que figuren su nombre y apellidos, y los ficheros mostrarán una clave en vez de su nombre.
- Me han informado que sólo el equipo de investigación tendrá acceso a los datos y que su uso estará estrictamente limitado a los propósitos de la investigación.
- Me han informado que no existe ninguna contribución material o económica por participar en este estudio siendo mi colaboración absolutamente voluntaria y gratuita.
- Me han informado que podré formular cualquier pregunta sobre el estudio a la investigadora June Arroitajaregi enviando un e-mail a june.arroitajaregi@opendeusto.es

He leído la información proporcionada teniendo la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente a cuantas preguntas he realizado.

Por lo que consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho retirarme de la misma en cualquier momento sin que ello conlleve consecuencia alguna.

Marca con una "X" la opción de Consentimiento Informado *

Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho a retirarme de la misma en cualquier momento sin que ello conlleve consecuencia alguna.

Fecha de autorización Consentimiento Informado *

Mes, día, año

CUESTIONARIO PARA LAS FAMILIAS

El siguiente **Cuestionario** ha de ser *cumplimentado por una familia o persona* (madre, padre o tutor/a legal) *que tenga a su cargo el cuidado de un/a hijo/a* que padezca el *Síndrome Wolf Hirschhorn* (SWH)

Datos del familiar que cumplimenta el cuestionario

Siglas de la persona que cumplimenta el formulario *

Texto de respuesta corta

Relación que tiene con la persona con SWH *

Madre
 Padre
 Tutor/a legal
 Otro:

País de Residencia *

Tu respuesta

Correo electrónico de contacto *

Tu respuesta

Datos de la persona con SWH

Fecha de nacimiento *

Mes, día, año

Edad actual *

Texto de respuesta corta

Género *

Hombre
 Mujer
 Otra...

1. ¿A qué edad fue su hijo/a diagnosticado/a de SWH? *

Texto de respuesta corta

2. ¿Qué prueba fue la que se llevó a cabo para el diagnóstico? *

Prueba de hibridación con fluorescencia in situ (FISH)
 Prueba de microarray cromosómico (CGH-array)
 El estudio de los cariotipos (definición de cariotipo: conjunto de cromosomas de una célula clasificados ...
 Otra...

3. Indíquenos si podría enviarnos por email el informe de resultados de la prueba realizada en caso de que necesitemos consultarla. *

Sí, puedo enviar por email el informe de resultados de la prueba diagnóstica realizada
 No, no puedo enviar el informe por email de los resultados de la prueba diagnóstica realizada
 Otra...

4. ¿Podría decimos el perímetro craneal, talla y peso que tuvo su hijo/a al nacer? *
Nota: pueden reflejar el *perímetro craneal* y la *talla* en *centímetros* y el *peso* en *kilogramos*.

Texto de respuesta larga

5. ¿Su hijo/a tiene o ha tenido epilepsia? (sí/no). En caso afirmativo, indíquenos la edad de comienzo y el tipo de epilepsia. *

Epilepsia: trastorno del sistema nervioso central en el que la actividad eléctrica del cerebro se vuelve anormal provocando *convulsiones* o comportamiento/sensaciones inusuales, incluso *pérdida de conciencia*.

Texto de respuesta larga

6. ¿Su hijo/a ha tenido algún episodio de estatus epiléptico? (sí/no). En caso afirmativo, ¿puede indicarnos el número de episodios y si recuerda la edad(es) en la(s) que ha ocurrido? *

Estatus epiléptico: estado de actividad convulsiva continua única o de series repetidas que pueden producir daño neurológico. Tradicionalmente se han definido como crisis que persisten por más de 30 minutos o 2 o más crisis repetidas sin recuperación de la conciencia entre ellas.

Texto de respuesta larga

7. Indíquenos si su hijo/a toma algún fármaco antiepiléptico (sí/no). En caso afirmativo, por favor, indíquenos qué fármaco toma y la dosis. *

Ejemplo: ácido valproico (Depakine); 1 ml en el desayuno y 1 ml en la cena.

Texto de respuesta larga

8. ¿Su hijo/a tiene dificultades en la alimentación (poca ingesta, sensibilidad a ciertos alimentos, cólicos, estreñimiento, problemas dentales...)? (sí/no). En caso afirmativo, indique el tipo de problema. *

Texto de respuesta larga

*** Marque si en la actualidad su hijo/a es portador de gastrotomía. ***

Sí, mi hijo/a es portador/a en la actualidad de gastrotomía
 No, mi hijo/a no es portador/a en la actualidad de gastrotomía

9. Indíquenos si su hijo/a manifiesta dificultades en el sueño (conciliación, mantenimiento, duerme pocas horas...). En caso afirmativo, indíquenos exactamente el tipo de problema. *

Texto de respuesta larga

10. Si su hijo/a se ha sometido a alguna intervención quirúrgica, indíquenos el número de operaciones y la causa. *

Texto de respuesta larga

11. Otras dificultades que quiera añadir:

Texto de respuesta larga

12. ¿Puede indicarnos el perímetro craneal, el peso y la talla de su hijo/a en la actualidad? *
Nota: pueden reflejar el *perímetro craneal* y la *talla* en *centímetros* y el *peso* en *kilogramos*.

Texto de respuesta corta

Continúa

Anexo 1. Cuestionario de evaluación.

<p>13. ¿Puede indicarnos si su hijo/a ha adquirido los siguientes hitos evolutivos? *</p>			<p>18. En caso afirmativo en alguno de los hitos anteriormente señalados, indiquenos la edad de adquisición en cada uno de ellos (ej. reconocer partes del cuerpo a los 2 años de edad).</p> <p>Texto de respuesta larga</p>		
	SI	NO			
Control cefálico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Gateo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Sentarse con ayuda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Sentarse sin ayuda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Caminar con apoyo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Caminar sin apoyo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
<p>14. En caso afirmativo en alguno de los hitos anteriormente señalados, indiquenos la edad de adquisición en cada uno de ellos (ej. gateo a los 2 años de edad).</p> <p>Texto de respuesta larga</p>			<p>19. ¿Puede indicarnos si su hijo/a realiza alguna de estas actividades? *</p>		
			SI	NO	
			Señalar los objetos, dibujos, ilustr...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Dirigir el cuerpo o la mirada hacia ...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Seguir las instrucciones sencillas ...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Contestar o emitir una respuesta ...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<p>15. ¿Puede indicarnos si su hijo/a realiza alguna de estas actividades? *</p>			<p>20. En caso afirmativo en alguno de los hitos anteriormente señalados, indiquenos la edad de adquisición en cada uno de ellos (ej. seguir las instrucciones sencillas de un adulto a los 2 años de edad).</p> <p>Texto de respuesta larga</p>		
			SI	NO	
Garabateo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Copia de líneas rectas o círculos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Dibujar, pintar o hacer figuras sen...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Construir torres	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Hacer puzzles	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Enkartar figuras sencillas en un ta...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Emparejar imágenes iguales	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Encontrar objetos o cosas que ha ...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
<p>16. En caso afirmativo en alguno de los hitos anteriormente señalados, indiquenos la edad de adquisición en cada uno de ellos (ej. hacer puzzles a los 2 años de edad).</p> <p>Texto de respuesta larga</p>			<p>21. ¿Puede indicarnos si su hijo/a realiza alguna de estas actividades? *</p>		
			SI	NO	
			Decir su nombre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Decir palabras aisladas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Tener un vocabulario básico (ej. n...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Decir juntas dos o más palabras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Hacer frases sencillas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Hacer oraciones completas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Tener un habla comprensible para...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Hablar y/o mantener conversacio...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Escribir palabras (ej. su nombre, l...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
			Leer palabras o números en voz a...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<p>17. ¿Puede indicarnos si su hijo/a realiza alguna de estas actividades? *</p>			<p>22. En caso afirmativo en alguno de los hitos anteriormente señalados, indiquenos la edad de adquisición en cada uno de ellos (ej. decir su nombre a los 2 años de edad).</p> <p>Texto de respuesta larga</p>		
			SI	NO	
Diferenciar derecha/izquierda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Diferenciar arriba/abajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Señalar cosas u objetos que está ...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Reconocer partes del cuerpo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Orientarse de forma autónoma en...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Orientarse de forma autónoma en...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
<p>23. ¿Puede indicarnos la edad de comienzo de la escolarización de su hijo/a? *</p> <p>Texto de respuesta larga</p>			<p>24. Indiquenos el tipo de centro (ej. centro educativo ordinario, centro de educación especial...) y la modalidad de escolarización (ej. aula ordinaria, aula estable, aula especial, respuesta combinada...).</p> <p>Texto de respuesta larga</p>		
			<p>25. A continuación, añada cualquier otro comentario u observación que desee hacernos llegar.</p> <p>Texto de respuesta larga</p>		
MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN.					

Anexo 1 (Cont.). Cuestionario de evaluación.

20. Marshall AT. Impact of chromosome 4p- syndrome on communication and expressive language skills: a preliminary investigation. *Lang Speech Hear Serv Sch.* 2010; 41(3): 265-76. doi: 10.1044/0161-1461(2009/08-0098)

21. Wiczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, et al. 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(7): 519-26. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200498

22. Fisch GS, Carpenter N, Howard-Peebles PN, Holden JJ, Tarleton J, Simensen R, et al. Developmental trajectories in syndromes

with intellectual disability, with a focus on Wolf-Hirschhorn and its cognitive-behavioral profile. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2012; 117(2): 167-79. doi: 10.1352/1944-7558-117.2.167

23. Fisch GS, Battaglia A, Parrini B, Youngblom J, Simensen R. Cognitive-behavioral features of children with Wolf-Hirschhorn syndrome: Preliminary report of 12 cases. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2008; 148C(4): 252-56. doi: 10.1002/ajmg.c.30185

24. Sabbadini M, Bombardi P, Carlesimo GA, Rosato V, Pierro MM. Evaluation of communicative and functional abilities in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2002; 46(7): 575-82. doi: 10.1046/j.1365-2788.2002.00441.x

25. Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, Mazzanti L, 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 C Semin Med Genet.* 2008; 148C(4): 257-69. doi: 10.1002/ajmg.c.30190
26. Paprocka J, Kaminiów K, Yetkin O, Tekturk P, Baykan B, Leiz S, Kluger G, Striano P. Clinical and epilepsy characteristics in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-): A review. *Seizure.* 2022. doi: 10.1016/j.seizure.2022.12.001
27. Corrêa T, Maytza M, Santos-Rebouças CB. Distinct epileptogenic mechanisms associated with seizures in wolf-hirschhorn syndrome. *Mol Neurobiol.* 2022; 59(5): 3159-69. doi: 10.1007/s12035-022-02792-9
28. Kagitani-Simono K, Imai K, Otani K, Kamio N, Okinaga T, Toribe Y, et al. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn Syndrome (4p-). *Epilepsia.* 2005; 46(1): 150-5. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.02804.x
29. Galasso C, Lo-Castro A, El-Malhany N, Zollino M, Murdolo M, Orteschi D, et al. Mild Wolf-Hirschhorn phenotype in a girl with unbalanced t(4p;12p) translocation without seizures. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(1): 258-61. doi: 10.1002/ajmg.a.32931
30. Nevado J, Olmo JA. Síndrome de Wolf-Hirschhorn. En: Junta de Andalucía, editores. *Guía para la valoración de la discapacidad en enfermedades raras.* FEDER; 2021. p. 106-13. <https://repositoriosalud.es/rest/api/core/bitstreams/038d92c0-ef58-451e-99b3-2f82948f5da9/content>
31. Battaglia A, Carey JC, Cederholm P, Viskochil DH, Brothman AR, Galasso C. (1999). Natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome: experience with 15 cases. *Pediatrics.* 1999; 103(4): 830-6. doi: 10.1542/peds.103.4.830
32. Cid-Ruzafa J, Damían-Moreno, J. Valoración de la discapacidad física: el Índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública.* 1997; 71(2): 127-37. <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v71n2/barthel.pdf>
33. Coolican H. *Research methods and statistics in psychology.* 5th ed. Great Britain: Hodder Education Group; 2009.
34. WHO. Head circumference for age. Disponible en: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/head-circumference-for-age>; 2023 [consultada el 20 de julio de 2023].
35. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. *Curvas y Tablas de crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal).* Bilbao: Fundación Faustino Orbe-gozo Eizaguirre; 2004. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/f_orbe-gozo_04.pdf
36. Vissing NH, Jensen SM, Bisgaard H. Validity of information on atopic disease and other illness in young children reported by parents in a prospective birth cohort study. *BMC Med Res Methodol.* 2012; 12: 160. doi: 10.1186/1471-2288-12-160
37. Gao Q, Wang S, Ren J, Wen X. Measuring parent proxy-reported quality of life of 11 rare diseases in children in Zhejiang, China. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1): 372. doi: 10.1186/s12955-020-01572-0
38. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Parent proxy-report of their children's health-related quality of life: an analysis of 13,878 parents' reliability and validity across age subgroups using the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5: 2. doi: 10.1186/1477-7525-5-2
39. Arts J, Gubbels JS, Verhoeff AP, Chinapaw MJM, Lettink A, Altenburg TM. A systematic review of proxy-report questionnaires assessing physical activity, sedentary behavior and/or sleep in young children (aged 0-5 years). *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2022; 19(1): 18. doi: 10.1186/s12966-022-01251-x