

# Wolf-Hirschhorn (4p-) Syndroom

Beknopte samenvatting n.a.v. referaat dd. 30 maart 2015  
Revisie n.a.v referaat dd. 6 mei 2019

AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC



2019:

Chantal Konijn en Anne Dijkema (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 dd. 6 mei 2019

AVG-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<sup>(1)</sup> en in 1965 door de Duitser Ulrich Wolf.<sup>(2)</sup> De incidentie wordt geschat op 1:20.000-50.000.<sup>(3)</sup> In Nederland worden 3-4 kinderen per jaar geboren met WHS.<sup>(4)</sup> Er kan sprake zijn van een onderschatting, omdat herkenning lastig kan zijn door de uiteenlopende presentatie in uiterlijk en ziekteverschijnselen. De man-vrouw verhouding is 1:2.<sup>(3)</sup> 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 mee brengen.

In deze beschouwing van het Wolf-Hirschhorn Syndroom zullen eerst de klinisch genetische aspecten en dysmorphieën omschreven worden, gevolgd door de frequent voorkomende gedrags- en gezondheidsproblemen en een *follow-up* schema voor de medische begeleiding.

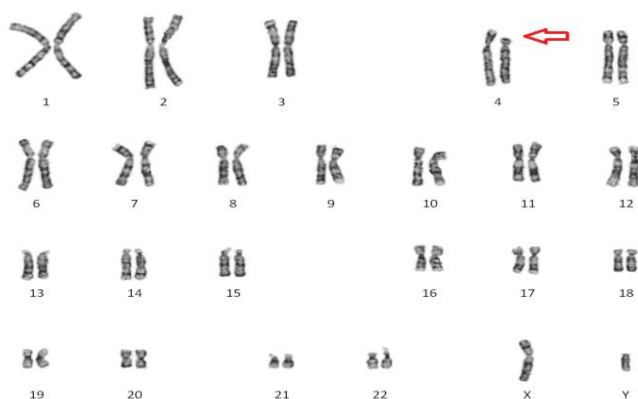
### Etiologie en overerving

De meest voorkomende oorzaak van WHS is een partiële deletie van de korte arm van chromosoom 4 (50-60% van de gevallen; 4p-). 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. Een de novo deletie 4p16 heeft een lage herhalingskans. In 40-45% van de gevallen is er sprake van een ongebalanceerde translocatie met een monosomie 4p- en een trisomie van een gedeelte van een ander chromosoom. Op de plek van de deletie van de 4p, zit dan bijvoorbeeld een deel van 8p of van een ander chromosoom. Daardoor is er voor dat deel sprake van een trisomie. Een ongebalanceerde translocatie kan de novo voorkomen of overgeërfd worden van een ouder drager is van een gebalanceerde translocatie (10-15%). In zulke gevallen is er een hoge herhalingskans voor de toekomstige zwangerschappen van deze ouder. In verband met een herhalingskans is er bij ouders die drager zijn van een gebalanceerde translocatie een indicatie voor invasieve prenatale diagnostiek. Indien er sprake is van een de novo deletie of de novo ongebalanceerde translocatie is er louter sprake van een GUO (geavanceerd ultrageluid onderzoek) indicatie. In enkele uitzonderlijke gevallen is er sprake van een andere onderliggende afwijking van chromosoom 4, bijvoorbeeld een ringchromosoom 4. Er zijn geen mensen bekend met WHS die zich hebben voortgeplant.<sup>(5,6,7)</sup>

### Diagnostiek

De hoofdkenmerken van WHS bestaan uit pre- en postnatale groeiachterstand, faciale dysmorphieën (o.a. 'Greek warrior helmet' profiel), neurologische verschijnselen (insulten of veranderingen op het EEG) en (ernstige) verstandelijke beperking. Op basis van deze kenmerken (maar ook andere klinische kenmerken, welke later besproken zullen worden) wordt de klinische diagnose WHS vastgesteld.<sup>(5)</sup>

In het verleden werd de diagnose gesteld met chromosoomonderzoek (zie karyogram hieronder). Door de lage resolutie van deze techniek konden alleen grote deleties (50-60%) worden opgespoord:



De ontwikkeling van Fluorescentie in situ hybridisatie (FISH), resulteerde in de opsporing van kleinere deleties, waarbij de detectiekans 95% is bij een gerichte vraagstelling WHS. De grootte van de detectie kan middels FISH echter niet worden aangetoond. Tegenwoordig wordt array-analyse gebruikt voor alle patiënten met multipale congenitale afwijkingen en/of mentale retardatie, waaronder ook de WHS patiënten vallen.

### Genotype-fenotype correlatie

Het fenotype is mogelijk geassocieerd met de grootte van de deletie. Eerder is omschreven dat bij een deletie kleiner dan 3.5 Mb een mild of atypisch fenotype ontstaat. Bij een deletie tussen 5-18 Mb ontstaat het klassieke fenotype. Bij een deletie tussen de 22-25 Mb, ontstaat een ernstig fenotype waarvan het de vraag is of het nog wel valt onder het Wolf-Hirschhorn syndroom. Het faciale fenotype hiervan ziet er anders uit dan bij de klassieke WHS. Ook de andere klinische verschijnselen zijn veel ernstiger. In latere literatuur wordt deze duidelijke genotype-fenotype correlatie niet onderschreven.

Factoren die de mate van de mentale retardatie bepalen zijn: welke genen in het deletiegebied vallen, bij een ongebalanceerde translocatie bijkomende (andere) chromosomale afwijking en de (mate van) epilepsie.

WHS is een chromosomale aandoening. Meerdere genen in de deletie-regio zijn betrokken bij het ontstaan van verschillende kenmerken van het fenotype. De WHSCR (Wolf-Hirschhorn syndrome critical region) bevat *WHSC1*- en *WHSC2*-genen welke deels overlappen. De grenzen van de kritische regio worden aangepast naarmate meer patiënten met WHS ontdekt worden. Uit nieuw onderzoek is gebleken dat het *LETM1* gen niet bepalend is voor het epileptische fenotype. Het is zeer waarschijnlijk dat er meerdere genen zijn die de gevoeligheid van epilepsie bepalen in de 4p regio.<sup>(18)</sup> Het *WHSC1*-gen is betrokken bij het ontstaan van faciale dysmorphieën.

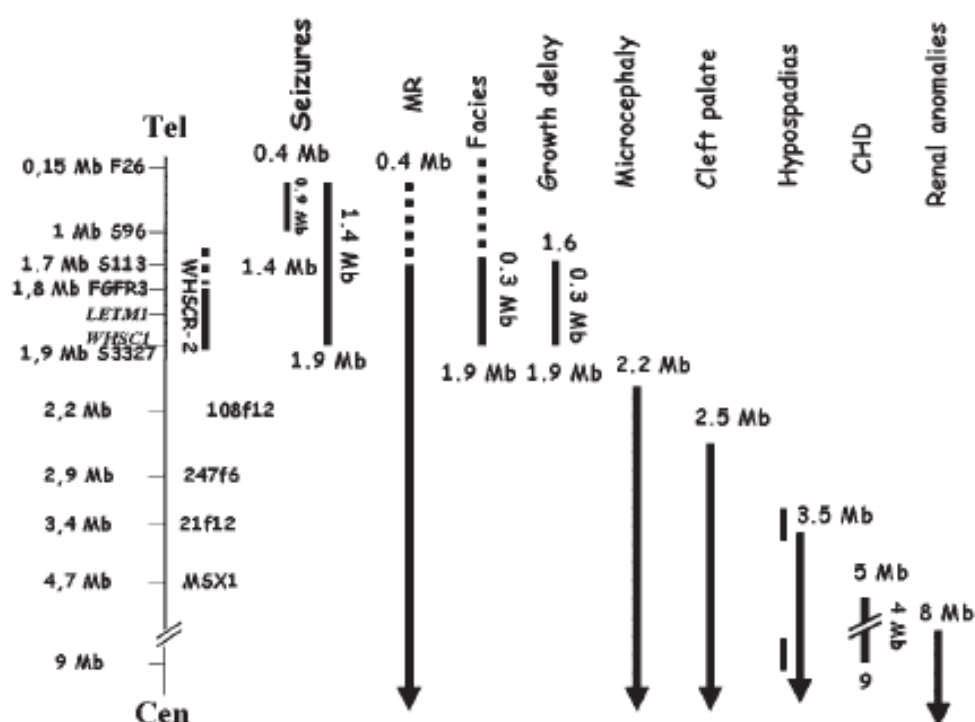
Gedetailleerd onderzoek van de deleties met FISH techniek maakte mogelijk dat er meerdere genen/regio's op 4p16 gecorreleerd konden worden aan verschillende kenmerken van dit syndroom. Figuur 1 laat de correlatie tussen genotype (lokalisatie van de deletie) en fenotype zien.<sup>(5)</sup>

### Differentiaal diagnose

Afhankelijk van de uiting van het syndroom kunnen verschillende differentiaal diagnoses worden opgesteld (bijvoorbeeld syndromen gepaard gaande met een verstandelijke beperking, met kleine lengte en een verstandelijke beperking, of met een schisis en een verstandelijke beperking).<sup>(6)</sup>

De belangrijkste syndromen in de differentiaal diagnose zijn:

- Seckel syndroom: Pre- en postnatale groei deficiëntie, microcefalie, prominente neus
- CHARGE syndroom: Colobomen, hartafwijking, choane atresie, groei- en ontwikkelingsachterstand, afwijkingen genitaal, oorafwijkingen
- Smith-Lemli-Opitz (SLO): Pre en postnatale groeivertraging, microcefalie, hartafwijking, 2-3 syndactylie, postaxiale polydactylie, genitaal afwijkingen bij jongens
- Opitz G/BBB: Mentale retardatie, hypertelorisme, hypotonie, hypospadie, prominent voorhoofd, widow's peak, brede neusrug, cleft
- Williams syndroom: Hypotonie en voedingsproblemen, cardiovasculaire problemen, endocriene problemen
- Smith Magenis syndroom: Ontwikkelingsachterstand, gedragsproblemen met automutilatie, voedingsproblemen en hypotonie
- Malpuech syndroom (3MC): Groeiretardatie, hoog gebogen wenkbrauwen, hypertelorisme, urogenitale afwijkingen



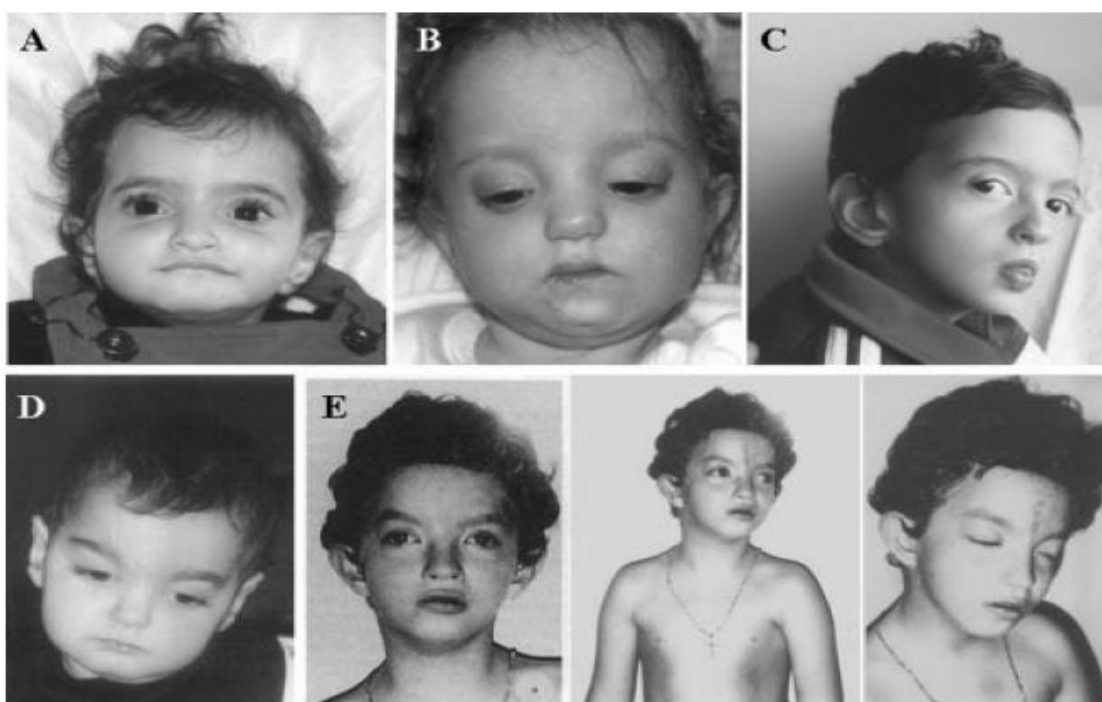
**Figuur 1: Correlatie genotype en fenotype.** De gestippelde lijn onder Mentale Retardatie (MR) geeft het gebied aan waarbij sprake is van een lichte verstandelijke beperking. De doorgetrokken lijn is een matige- ernstige VB. Overgenomen uit Zollino et al. 2008.<sup>(5)</sup>

## Klinische kenmerken

### *Faciale dysmorfieën*

Het 'Greek warrior helmet' profiel is de meest kenmerkende faciale dysmorfie 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, soms wat prominente ogen, ptosis, microcephalie, een kort filtrum, een volle bovenlip die in het midden wat omhoog getrokken lijkt en in de mondhoeken wat omlaag buigt, micrognathie en simpele oorschelpen met bijootjes of earpits.<sup>(5,7)</sup>

De faciale kenmerken worden minder uitgesproken rond de puberteit.<sup>(19)</sup>



**Figure 2.** Facial appearance of patients with an average 4p deletion of 5–18 Mb. They were already reported in Zollino et al. [2000] as patient 10 (A), patient 7 (B), patient 9 (C), patient 4 (D), and patient 8 (E). Pictures of patients C and E refer to an older age.

**Figuur 2: Faciale dysmorfieën van patiënten met een gemiddelde 4p deletie van 5-18 Mb.** Overgenomen uit Zollino (2008).<sup>(5)</sup>

### *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 spraaktaalontwikkeling, 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 spraaktaalontwikkeling laat 45% zien dat zij enkele woorden kunnen zeggen. Begrip is beperkt tot contextueel begrip. Communicatieve vaardigheden zijn wel aanwezig in de vorm van gebarentaal.

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 simpele huishoudelijke taken verrichten. Zindelijkheid bereikt 10-35% van de kinderen tussen de acht en veertien jaar.<sup>(3, 7, 20, 21)</sup>

Mensen met WHS worden doorgaans omschreven als vrolijk, actief en sociaal. Daarnaast wordt stereotiep gedrag omschreven (fladderen, wiegen en handwasbewegingen) en aandachtsproblemen.<sup>(8)</sup> In twee case reports wordt een positief effect van muziek omschreven.<sup>(14)</sup> 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.<sup>(4, 8, 9)</sup>

In de jonge kinderjaren kunnen regelmatig slaapproblemen voorkomen, welke 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.<sup>(11)</sup>

Een recente 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.<sup>(20)</sup>

### *Groei*

Bij 80% is er sprake van een intra-uteriene groeiretardatie.<sup>(19)</sup> Daarnaast is er na de geboorte sprake van failure to thrive met name door voedingsproblemen. Op latere leeftijd blijft een persisterende groeivertraging ondanks voldoende intake van calorieën en eiwitten en voedingssuppletie. Ook de grootte van het hoofd blijft achter. Antonius et al. publiceerden een aparte groeicurve voor kinderen met WHS.<sup>(10, 11, 19)</sup>

### *Tractus digestivus*

75% van de kinderen met WHS heeft voedingsproblemen, welke één van de twee grote problemen vormt 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 44% van de kinderen is sondevoeding via een PEG noodzakelijk.<sup>(3, 4, 7, 9, 19)</sup> Andere voorkomende malformatie zijn oesofagus atresie en darm malrotatie.

### *Centraal Zenuwstelsel*

Meer dan 90% van de kinderen met WHS heeft epilepsie en is hiermee het tweede grote probleem.<sup>(22)</sup> De epilepsie begint meestal tussen de drie en 23 maanden met een piekincidentie rond de 12 maanden. Er kan sprake zijn van unilateraal clonisch of tonische aanvallen met of zonder secundaire generalisatie of gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, welke vaak uitgelokt worden door koorts en kunnen in clusters voorkomen met een duur van langer dan 15 minuten.<sup>(7)</sup> Andere beschreven vormen van aanvallen zijn atypische absences (bij 30% tussen de leeftijd van 1 en 6 jaar), myoclonieën en complex partiële aanvallen. Een status epilepticus treedt op bij 50% van de individuen ondanks adequate behandeling. In de jonge jaren zijn de aanvallen moeilijk te behandelen, maar bij goede behandeling neemt de epilepsie met de leeftijd af. 55% wordt tussen de leeftijd van 2 en 13 jaar aanvalsvrij.<sup>(7)</sup> Recent onderzoek laat zien dat er meerdere volwassenen zijn met WHS die ook na de puberteit moeilijk behandelbare epilepsie blijven houden en niet reageren op de beschikbare behandelingen.<sup>(22)</sup>

Atypische absences reageren goed op natriumvalproaat monotherapie of in combinatie met ethosuximide.<sup>(7)</sup> Om de verschillende aanvallen onder controle te krijgen, komt naar voren dat de volgende anti-epileptica het meest effectief zijn: clobazam, levetiracetam, lamotrigine en topiramaat. Echter gaat 75% van de kinderen en volwassenen die topiramaat gebruiken over op andere anti-epileptica door ondragelijke bijwerkingen die optreden. De minst effectieve anti-epileptica zijn: carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne. De minst effectieve anti-epileptica werden ook het slechts verdragen samen met topiramaat en fenobarbital.

Geadviseerd wordt om bij kinderen met WHS al na een eerste aanval te starten met anti-epileptica, omdat 95% multipole aanvallen krijgt.<sup>(3, 7, 9, 12)</sup> Na een aanvalsvrije periode van 5 jaar, kan anti-epileptica afgebouwd worden.<sup>(7)</sup>

Er is sprake van gegeneraliseerde hypotonie welke al prenataal aanwezig en zich gedurende het hele leven aanwezig blijft. Intra uterinen 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.<sup>(10)</sup>

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

#### *Bewegingsapparaat*

De motorische ontwikkeling is bij WHS sterk vertraagd. Er is bijna altijd sprake van hypotonie en problemen met de coördinatie. De bouw is tenger en de handen en voeten zijn doorgaans klein met een lange grote teen en duim. 60-60-70% heeft skeletafwijkingen (o.a. pes equinovarus adductus, clinodactyly, cleft hand, kyfose/ scoliose, corpus vertebrae malformaties, additionele of gefuseerde ribben, heupdysplasie).<sup>(3, 4, 7, 10)</sup>

#### *Immunologie*

Er is een verhoogde vatbaarheid voor infecties, met name otitiden, luchtweginfecties en traanbuisontstekingen. Bij 69% kan een IgA/IgG deficiëntie worden gevonden.<sup>(4, 7, 13)</sup> Het is belangrijk hiervoor aandacht te hebben bij koorts en ernstig ziek zijn.

#### *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.<sup>(3, 7)</sup>

#### *Tractus respiratorius*

Recidiverende luchtweginfecties komt frequent voor, veelal bovenste luchtweginfectie. Ook pneumonieën komen voor, vaak in relatie met slikstoornis en aspiratie. Bij jonge kinderen kan dit een oorzaak voor vroeg overlijden zijn.

Andere afwijkingen zoals een bilobbed/trilobbed longen of longhypoplasie komen zelden voor.<sup>(10)</sup>

### *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 vesicu-uretrale reflux. Bij mannen treedt vaker cryptorchisme en hypospadië (50%) op, bij vrouwen clitoris hyper- of aplasie, agenesie van uterus en/of vagina en streak gonaden.<sup>(7, 8, 10)</sup>

### *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.<sup>(3, 7)</sup>

30-40% heeft oogafwijkingen. Meest voorkomende oorzaken zijn nervus opticus defecten (40%), iris colobomen, hypoplasie van de fovea, traanbuis obstructie, ptosis of ooglidhypoplasie, cataract, microcornea, glaucoom en divergent strabisme.<sup>(3, 4, 7, 9)</sup>

### *Huid*

70% heeft een huidafwijking, waaronder cutis marmorata, dimples, hemangiomen of een droge huid.<sup>(3, 10)</sup>

### *Gebit*

Meer dan 50% heeft tandafwijkingen (vertraagd doorbreken van tanden, persisterende melktanden, agenesie bovenste hoektanden of onderste laterale snijtanden).<sup>(3, 7, 10)</sup>

### *Overig*

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.

Leveradenomen zijn in 2013 bij drie individuen met WHS beschreven, bij een ontwikkelde het tot een hepatocellulair carcinoom. Sinds 2015 zijn er twee case reports bijgekomen die bij WHS een hepatoblastoma omschrijven.<sup>(15, 16)</sup> Er is één case report waarin een neuroblastoma bij een kind met WHS wordt omschreven.<sup>(17)</sup>



### Follow-up schema medische begeleiding

Naar 'Medische begeleiding van mensen met het Wolf-Hirschhorn (4p-) syndroom' (2011).<sup>(4)</sup>

Leeftijd	0-2 jaar	2-18 jaar	Vanaf 18 jaar
Frequentie	1x/ 3-6 mnd	1x/ 1-2 jr	1x/ 2-4jr
Groei (L+G+SO)	X (1)	X	X
Ontwikkeling	X (2)	X	X
Neurologie	X (3)	X	X
Bewegingsapparaat	X (4)	X	X
Gastro-intestinaal	X (5)	X	P
Gebit	X	X	X
Luchtwegen	P	P	P
Cardiovasculair	X (6)	P	P
Urogenitaal	X (7)	P	P
Immunologie	P	P	P
Ogen	X (8)	X	X
KNO			
Schisis	X	P	P
Gehoorverlies	X (9)	X	X
Huid	P	P	P
Gedrag	X	X	X
Hematopoetische dysfunctie	X (10)	X	X
Leveradenomen	X (11)	P	P

L Lengte.

G Gewicht.

SO Sociale ontwikkeling.

X Gerichte aandacht geïndiceerd.

P Bij klachten of problemen.

(1) Speciale groeicurve beschikbaar <sup>(11)</sup>

(2) Gespecialiseerde gedragswetenschapper en evt. logopedie.

(3) Consult kinderneuroloog, EEG.

(4) Lichamelijk onderzoek naar skeletafwijkingen. Consult kinderorthopeed, fysiotherapeut.

(5) Consult diëtist, kinderarts/  
kindergastroenteroloog.

(6) Consult kindercardioloog, ECG en echo cor.

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

(8) Controle oogarts, ook zonder zichtbare afwijkingen. Verder volgens bestaande visusrichtlijn NVAVG.

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

(10) Jaarlijks volledig bloedbeeld controleren.

(11) Bij diagnose echo lever voor vastleggen aanvangssituatie. Overwogen kan worden om routine matig echo lever te verrichten.

## 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 FT, Carey JC. Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn (4p1) syndrome: experience with 87 patients and recommendations for routine health supervision. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2008;148C:246-1.
4. NVAVG, Platform VG. Medische begeleiding van mensen met het Wolf-Hirschhorn (4p-) syndroom, informatie en advies voor (huis)arts en tandarts. 2011.
5. Zollino M MM, Marangi G. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: Genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature reviews. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. 2008;184C(4):257-69.
6. Organization GT. <http://www.genetest.org>.
7. Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn Syndrome. 2002 Apr 29 [Updated 2015 Aug 20]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1183/>
8. 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.
9. Battaglia A, Carey JC. Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome. *American journal of medical genetics*. 1999;89(2):111-5. Epub 1999/11/24.
10. Cassidy SB, Allanson JE, "Deletion 4p: Wolf-Hirschhorn Syndrome," in *Management of Genetic Syndromes*, 3<sup>rd</sup> ed. Wiley-Blackwell, 2010, ch. 19, pp. 249 - 259.
11. 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.
12. Kuriko Kagitani-Shimono KI, Kazamasa Otani, Noriko Kamio, Takeshi Okinaga, Yasuhisa Toribe, Yasuhiro Suzuku, Keiichi Izono. Epilepsy in Wolf-Hirschhorn Dyndrome (4p-). *Epilepsia*. 2005;46(1):150-5.
13. Hanley-Lopez J, Estabrooks LL, Stiehm R. Antibody deficiency in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Pediatr*. 1998;133(1):141-3. Epub 1998/07/22.
14. C. Arakawa et al. Affinity for music in Wolf-Hirschhorn syndrome: two case reports. *Pediatric Neurology* 51 (2014) 550-552.
15. 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.
16. 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.
17. Alper Ozcan, Hamit Acer, Saliha Ciraci, Hakan Gumus, Musa Karakukcu, Turkan Patiroglu, Mehmet Ozdemir, Ekrem Unal. Neuroblastoma in a Child With Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2017; 39(4).
18. Ho KS, South ST, Lortz A, et al. Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet*. 2016;53:256–263

19. 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.
20. 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.
21. Blanco-Lago R, Malaga-Dieiguez 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.
22. 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.

**Nuttige links:**

- Vereniging VG netwerken: [www.vgnetwerken.nl](http://www.vgnetwerken.nl)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten: [www.nvavg.nl](http://www.nvavg.nl)
- PlatformVG: [www.platformvg.nl](http://www.platformvg.nl)
- [OMIM.org](http://OMIM.org) → Wolf-Hirschhorn syndrome