

Katarzyna Jungiewicz, Irena Makulska, Anna Medyńska, Danuta Zwolińska

## Schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu wad układu moczowego w zespole Wolfa–Hirschhorna – opis przypadku

### End-stage renal disease in the course of urinary tract defects in Wolf–Hirschhorn syndrome – case report

Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Wrocławski Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Jungiewicz, Katedra i Klinika Nefrologii Pediatricznej, Wrocławski Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Department of Paediatric Nephrology, Medical University of Wrocław, Poland

Correspondence: Katarzyna Jungiewicz, Department of Paediatric Nephrology, Medical University of Wrocław, Borowska 213, 50-556 Wrocław, Poland

#### Streszczenie

Zespół Wolfa–Hirschhorna jest złożonym zaburzeniem rozwojowym cechującym się: dysmorfia twarży, upośledzeniem rozwoju psychoruchowego, zaburzeniami wzrostu, hipotonią mięśniową oraz występowaniem objawów napadowych. Do charakterystycznych cech dysmorficznych, które mogą prowadzić do wysunięcia podejrzenia zespołu Wolfa–Hirschhorna, należą: hipertelorizm, skośne ustawienie szpar powiekowych, wydatne, wysokie czoło, szeroki, dziobiasty nos, skrócenie rynienki nosowej, niedorozwój żuchwy, nisko osadzone, dysplastyczne małżowiny uszne oraz podniebienie gotyckie, któremu może towarzyszyć rozszczep podniebienia. Cechy te opisywane są jako obraz „hełmu wojownika greckiego”. Towarzyszyć temu mogą różnorodne wady rozwojowe, takie jak zaburzenia wzrastania, wady serca, coloboma tęczówki, anomalie zewnętrznych narządów moczowo-płciowych i kośćca oraz głuchota, a u około 20% pacjentów wady nerek, mogące w niektórych przypadkach doprowadzić do ich schyłkowej niewydolności. Obserwowane zaburzenia związane są z delecją krótkiego ramienia chromosomu 4., a ich nasilenie, obraz kliniczny zespołu i głębokość zaburzeń rozwoju psychoruchowego zależą od wielkości delecji. W prezentowanej pracy przedstawiamy przypadek chłopca z zespołem Wolfa–Hirschhorna o ciężkim przebiegu klinicznym, z towarzyszącą dysplazją jedynej nerki, która doprowadziła do schyłkowej niewydolności nerek w okresie niemowlęcym, leczonego nerkozastępczo metodą dializy otrzewnowej. U naszego pacjenta wielonarządowy charakter zaburzeń i głębokie upośledzenie rozwoju psychoruchowego wiążą się z trudnym przebiegiem klinicznym i złym rokowaniem. Taki chory wymaga wielospecjalistycznej opieki medycznej. Decyzja o kwalifikacji pacjenta z zespołem Wolfa–Hirschhorna do leczenia nerkozastępczego pozostaje istotnym problemem etycznym.

**Słowa kluczowe:** zespół Wolfa–Hirschhorna, dializa otrzewnowa, dysplazja nerek, wady wrodzone, cechy dysmorficzne

#### Abstract

Wolf–Hirschhorn syndrome is a complex development disorder containing facial dysmorphism, development retardation, growth impairment, muscular hypotonia and occurrence of paroxysmal disorders. Characteristic dysmorphic features are hypertelorism, oblique eyelids, prominent high forehead, wide nose, short philtrum, micrognathia, low set dysplastic ears and gothic palate, in some cases cleft palate. Those features are described as “Greek warrior helmet”. Dysmorphia can be accompanied by various congenital defects, such as growth impairment, heart defects, coloboma, urogenital and skeletal abnormalities, deafness, and in 20% of patients kidney defects, which could lead in some cases to end of stage renal disease. Observed disorders are resulting from deletion of short arm of 4<sup>th</sup> chromosome and their severity, clinical outcome and intensity of development retardation depend on deletion size. In our article we present a boy with severe case of Wolf–Hirschhorn syndrome accompanied by renal dysplasia of his only kidney, which lead to end of stage renal disease during his infancy. He has been treated with peritoneal dialysis since then. In our patient’s case variety of congenital defects and severe development retardation cause bad clinical outcome and serious prognosis. Patient like that requires multidisciplinary medical care. Decision about initiation of renal replacement therapy in such a patient is still an important ethical dilemma.

**Key words:** Wolf–Hirschhorn syndrome, peritoneal dialysis, renal dysplasia, congenital defects, dysmorphia

## WPROWADZENIE

Zespół Wolfa–Hirschorna (*Wolf–Hirschhorn syndrome*, WHS) jest zespołem wad wrodzonych charakteryzującym się głównie niską masą urodzeniową, małowagiem, hipotonią, upośledzeniem rozwoju psychoruchowego oraz dysmorfją twarzy. Do typowych cech dysmorficznych twarzy należą: hipertelorizm, skośne ustawienie szpar powiekowych, wydatne, wysokie czoło, szeroki, dziobiasty nos, skrócenie rynienki nosowej, niedorozwój żuchwy, nisko osadzone, dysplastyczne małżowiny uszne oraz podniebienie gotyckie, któremu może towarzyszyć rozszczep podniebienia. Cechy te opisywane są jako obraz „hełmu wojownika greckiego”. W WHS występują również inne zaburzenia; do najczęstszych należą: upośledzenie umysłowe, zaburzenia wzrastania, napady padaczkowe, wady serca, coloboma tęczówki, anomalie zewnętrznych narządów moczowo-płciowych i kośćca oraz głuchota. Wady nerek występują rzadziej; stwierdza się je u około 20% pacjentów<sup>(1,2)</sup>. WHS występuje z częstością około 1/50 000 żywych urodzeń, częściej u dziewczynek<sup>(1)</sup>.

Przyczyną WHS jest delecja krótkiego ramienia chromosomu 4. (4p16.3), obejmująca przynajmniej częściowo geny *WHSC1* oraz *LETM1*<sup>(3)</sup>. Pierwsze przypadki WHS opisano w 1961 (Hirschhorn i wsp.) oraz 1965 roku (Wolf i wsp.), łącząc występowanie delecji chromosomalnej z charakterystyczną dysmorfją, opóźnieniem rozwoju i zaburzeniami napadowymi<sup>(4)</sup>. W późniejszych latach wykazano, że fenotyp tego zespołu jest ściśle związany z wielkością delecji. Przy małych delecjach <3,5 Mb poza typową dysmorfją twarzy, nieznacznym upośledzeniem rozwoju umysłowego i wzrastania nie stwierdza się innych zaburzeń. Stąd też duża różnorodność w odniesieniu do przebiegu klinicznego i rokowania oraz wieku, w którym postawiono prawidłową diagnozę<sup>(5)</sup>.

Rzadko zdarza się, by współistniejące wady nerek w WHS doprowadziły do schyłkowej ich niewydolności w okresie niemowlęcym. Z tego powodu przedstawiamy przypadek chłopca z rozpoznaniem tuż po urodzeniu WHS, u którego schyłkowa niewydolność nerek na tle złożonych wad w układzie moczowym rozwinęła się przed ukończeniem 1. roku życia.

## OPIS PRZYPADKU

Chłopiec, obecnie 5-letni, urodzony z ciąży i porodu II (w 38. tygodniu ciąży), z masą urodzeniową 2570 g, oceniony na 8 punktów w skali Apgar. W prenatalnym badaniu ultrasonograficznym (USG) w 34. tygodniu ciąży rozpoznano hipotrofię wewnątrzmaciczną. Rodzice dziecka są zdrowi, niespokrewnieni, pacjent ma starszą przyrodnią siostrę i młodszą rodzoną, obie zdrowe. Po urodzeniu stwierdzono u dziecka, na Oddziale Neonatologii Szpitala Rejonowego, liczne cechy dysmorficzne twarzy, hipotonię, szpotawe stopy. Badanie USG jamy brzusznej wykazało obecność dysplastycznej nerki prawej z licznymi torbielami, o średnicy 2–3 mm. Nie uwidoczniło nerki lewej.

## INTRODUCTION

Wolf–Hirschhorn syndrome (WHS) is a syndrome of congenital defects, primarily characterized by low birth weight, microcephaly, hypotonia, psychomotor retardation and facial dysmorphism. Characteristic dysmorphic features are: hypertelorism, slanted eyelids, prominent high forehead, wide beaked nose, short philtrum, micrognathia, low-set dysplastic ears and gothic palate, in some cases accompanied by cleft palate. These features are described as a “Greek warrior helmet.” Moreover, WHS also includes other disorders. The most common ones are: mental retardation, growth disorders, epileptic seizures, heart defects, coloboma, external urogenital and skeletal defects and deafness. Renal defects are less common. They are observed in approximately 20% of patients<sup>(1,2)</sup>. The incidence of WHS is approximately 1/50 000 live births and is more common in girls<sup>(1)</sup>.

WHS is caused by deletion of the short arm of the 4<sup>th</sup> chromosome (4p16.3), at least partially involving genes *WHSC1* and *LETM1*<sup>(3)</sup>. The first cases of WHS were described in 1961 (Hirschhorn *et al.*) and in 1965 (Wolf *et al.*) when chromosome deletion was associated with dysmorphism, growth retardation and paroxysmal disorders<sup>(4)</sup>. In the subsequent years, it was demonstrated that the phenotype of this syndrome is strictly connected with the size of deletion. In the case of small deletions <3.5 Mb, no disorders are observed apart from typical facial dysmorphism and mild mental and growth retardation. Therefore, the clinical courses and prognoses as well as age at which the correct diagnosis is established, vary<sup>(5)</sup>.

Renal defects occurring in WHS rarely lead to end-stage renal disease in the infancy. Therefore, we are presenting a boy with WHS diagnosed shortly after birth in whom end-stage renal disease associated with complex urinary tract defects developed before the age of 1.

## CASE REPORT

A boy, currently aged 5, of the second pregnancy and labour, was born in the 38<sup>th</sup> week of gestation with the body weight of 2570 g and received 8 points in the Apgar scale. In a prenatal ultrasound examination (US) conducted in the 34<sup>th</sup> week of pregnancy, intrauterine hypotrophy was observed. The parents are healthy, unrelated. The patient has an older half-sister and a younger sister, both are healthy. Following birth, in the Neonatology Unit of the Regional Hospital, numerous facial dysmorphic features were observed, together with hypotonia and club feet. An abdominal US examination showed the dysplastic right kidney with multiple cysts with the diameter of 2–3 mm. The left kidney was not seen. Laboratory tests revealed, among others: considerable increase in serum creatinine (3.05 mg/dl), urea (107 mg/dl) and potassium (5.7 mmol/l) levels as well as uncompensated metabolic acidosis. For this reason, the child was transferred to the Department of Paediatric Nephrology



Ryc. 1. Charakterystyczne cechy dysmorficzne  
Fig. 1. Characteristic dysmorphia

W badaniach laboratoryjnych wykazano m.in. znaczny wzrost stężenia kreatyniny (3,05 mg/dl), mocznika (107 mg/dl), potasu (5,7 mmol/l) w surowicy oraz kwasieć metaboliczną niewyrównaną. Z tego powodu w 9. dobie życia dziecko przekazano do Kliniki Nefrologii Pediatricznej we Wrocławiu. Przy przyjęciu stan ogólny był średni; w badaniu fizykalnym stwierdzono opisywane wcześniej cechy dysmorficzne twarzy (hiperteloryzm, wysokie czoło, gotyckie podniebienie, skrócenie rynienki, dysplastyczne, nisko osadzone uszy, niedorozwój żuchwy), małowłowie, hipotonię mięśniową, szpotawość stóp oraz wnetrostwo i spodziectwo. Laboratoryjnie wykazano podwyższone stężenie kreatyniny



Ryc. 2. Charakterystyczne cechy dysmorficzne: nisko osadzone, dysplastyczne uszy  
Fig. 2. Characteristic dysmorphia: low-set, dysplastic ears

in Wrocław, Poland in the 9<sup>th</sup> day of life. At admission, the overall condition was average. The physical examination revealed facial dysmorphism described above (hypertelorism, high forehead, gothic palate, short philtrum, low-set dysplastic ears, micrognathia), microcephaly, hypotonia, club feet as well as cryptorchidism and hypospadias. Laboratory tests showed increased creatinine (3.24 mg/dl), urea (124 mg/dl), potassium (7.04 mEq/l) and phosphorus (9.8 mg/dl) concentrations as well as uncompensated metabolic acidosis; eGFR (according to Schwartz formula) was 7.03 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and haemoglobin upon admission was 17.2 g/dl but dropped to 10.5 g/dl. The check-up US scan of the abdominal cavity was not different from the one described above. Voiding cystourethrography revealed grade III/IV vesicoureteral reflux on the right side. A cardiac US examination showed grade II atrial septal defect. Upon consultation, the geneticist suspected WHS which was confirmed with a cytogenetic test: karyotype 46,XY,del(4)(p15.2) – deletion of the distal fragment of the upper arm of the 4<sup>th</sup> chromosome with the breakpoint of p15.2. Stage V chronic kidney disease (CKD) was also diagnosed. As a result of the conservative treatment (adequate hydration, delivery of bile acid sequestrants, calcium carbonate, citrates and antibiotics), kidney function markers improved, electrolyte disorders were normalized and acidosis was compensated. Due to considerable anaemia, erythropoietin was introduced, and because of poor weight gain, nutrition with Fantomalt was started. Motor rehabilitation was also conducted. In the 4<sup>th</sup> month of life, static scintigraphy was performed, which confirmed left kidney agenesis. Moreover, it revealed irregular tracer release in the right kidney. From the 4<sup>th</sup> month of life, episodes of clonic convulsions in the upper extremities and eyelids were observed, which were periodically numerous and lasted for a dozen or so seconds. Electroencephalography (EEG) showed abnormal reading both during sleep and while awake. Following the implementation of anti-epileptic treatment with valproic acid, seizures stopped almost completely.



Ryc. 3. Końsko-szpotawe ustawienie stóp  
Fig. 3. Club feet



Ryc. 4. Cewnik Tenckhoffa do dializy otrzewnowej oraz gastrostomia

Fig. 4. Tenckhoff catheter for peritoneal dialysis and gastrostomy

(3,24 mg/dl), mocznika (124 mg/dl), potasu (7,04 mEq/l), fosforu (9,8 mg/dl), kwasieć metaboliczną niewyrównaną, eGFR (według wzoru Schwartz) 7,03 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, poziom hemoglobiny przy przyjęciu 17,2 g/dl, obniżający się aż do wartości 10,5 g/dl. Obraz kontrolnego badania USG jamy brzusznej nie różnił się od opisywanego wcześniej. W cystourethrografii mikcyjnej wykazano obecność odpływu pęcherzowo-moczowodowego III/IV stopnia po stronie prawej. W badaniu USG serca stwierdzono ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej II stopnia. Konsultujący dziecko lekarz genetyk wysunął podejrzenie zespołu Wolfa–Hirschhorna. Zostało ono potwierdzone badaniem cytogenetycznym: kariotyp 46,XY,del(4)(p15.2) – delecja dystalnej części górnego ramienia chromosomu 4. z punktem złamania: p15.2.

U chłopca z WHS rozpoznano przewlekłą chorobę nerek (PChN) w stadium V.

W wyniku zastosowanego leczenia zachowawczego – odpowiedniego nawodnienia, podaży żywic jonowymiennych, węgla wapnia, cytrynianów, antybiotykoterapii – uzyskano poprawę parametrów wydolności nerek, normalizację zaburzeń elektrolitowych oraz wyrównanie kwasicy. Ze względu na znaczną niedokrwistość włączono leczenie erytropoetyną, a z powodu słabego przyrostu masy



Ryc. 5. Obraz nerek w badaniu ultrasonograficznym

Fig. 5. Ultrasound examination of the kidneys

During several months of observation, a gradual progression of chronic kidney disease was noted and in 9<sup>th</sup> month of life (in stage V CKD), a renal replacement therapy was started using automated peritoneal dialysis (APD). In the period of over 4 years of treatment, fungal peritonitis occurred once, probably as a complication of multidrug antibiotic therapy used because of severe pneumonia and respiratory failure (the patient was then treated in the Paediatric Intensive Care Unit). In the course of fungal peritonitis, it was necessary to remove the Tenckhoff catheter, temporarily implement haemodialysis, and implant a new dialysis catheter to the peritoneal cavity – with a satisfactory effect. Other, milder complications of dialysis were skin infection in the region of the Tenckhoff catheter exit and spontaneous catheter perforation. Nevertheless, replacing the catheter was not necessary. Due to increasing difficulties in feeding, the boy had gastrostomy performed at the age of 4.

Current condition of the boy: severe psychomotor retardation is observed; he is confined to bed with no progress in development despite the rehabilitation conducted. Growth and weight deficiency is below the 3<sup>rd</sup> percentile for his age; bone age is also lower with respect to the calendar age. The boy remains under multidisciplinary care: nephrological, neurological, cardiological, gastroenterological

ciała – żywienie z dodatkiem Fantomaltu. Zastosowano także rehabilitację ruchową. W 4. miesiącu życia wykonano scyntyografię statyczną, która potwierdziła agenezję nerki lewej; stwierdzono ponadto nierównomierne wydzielanie znacznika przez nerkę prawą. Od 4. miesiąca życia obserwowano okresowo liczne, kilkunastosekundowe epizody drgawek klonicznych kończyn górnych i powiek. W badaniu elektroencefalograficznym (EEG) wykazano nieprawidłowy zapis zarówno we śnie, jak i w czasie czuwania. Po zastosowaniu leczenia przeciwpadaczkowego kwasem walproinowym uzyskano prawie całkowite ustąpienie napadów. Podczas kilkumiesięcznej obserwacji notowano stopniową progresję przewlekłej choroby nerek i w 9. miesiącu życia (w V stadium PChN) rozpoczęto leczenie nerkozastępcze metodą automatycznej dializy otrzewnowej (ADO). W ciągu ponad 4-letniego okresu leczenia wystąpił jednorazowo epizod grzybiczego zapalenia otrzewnej, prawdopodobnie jako powikłanie wielolekowej terapii antybiotykowej, stosowanej z powodu ciężkiego zapalenia płuc i niewydolności oddechowej (pacjent był wówczas leczony na Oddziale Intensywnej Terapii Dziecięcej). W czasie grzybiczego zapalenia otrzewnej konieczne było usunięcie cewnika Tenckhoffa, czasowe zastosowanie hemodializoterapii, a następnie wszczepienie nowego cewnika dializacyjnego do jamy otrzewnowej – z dobrym efektem. Z innych, łżejszych powikłań dializoterapii otrzewnowej obserwowanych u dziecka wystąpiło zakażenie skóry w okolicy ujścia cewnika Tenckhoffa oraz samoistne jego przedziurawienie. Nie wymagał on jednak wymiany. Ze względu na narastające trudności w karmieniu w 4. roku życia założono chłopcu gastrostomię.

Aktualny stan dziecka: u chłopca stwierdza się upośledzenie rozwoju psychoruchowego w stopniu ciężkim, jest pacjentem leżącym, bez postępu w rozwoju pomimo stosowanej rehabilitacji. Obserwowany niedobór wzrostu i masy ciała wynosi poniżej 3. percentyla dla wieku, obniżony jest również wiek kostny w stosunku do wieku kalendarzowego. Chłopiec pozostaje pod wielospecjalistyczną opieką: nefrologiczną, neurologiczną, kardiologiczną, gastroenterologiczną, pediatryczną. Z tego powodu konsylium lekarskie w ośrodku transplantacyjnym dla dzieci nie zakwalifikowało chłopca do zabiegu przeszczepienia nerki.

## OMÓWIENIE

Choć anomalie zewnętrznych narządów moczowo-płciowych w postaci spodziectwa lub wnętrstwa w WHS występują stosunkowo często (około 64%), to wady nerek spotyka się znacznie rzadziej<sup>(6)</sup>. Najczęściej obserwowaną wadą nerek jest obustronna hipoplazja, zdarzają się również jedno- lub obustronna agenezja, dysplazja torbielowata, nerka podkowiasta i oligomeganefronia<sup>(2,7)</sup>. Do 2000 roku opisano tylko cztery przypadki współistnienia odpływów pęcherzowo-moczowodowych u pacjentów z WHS. U wszystkich były to odpływy wyższych stopni (III–V) i występowały w nerkach dysplastycznych<sup>(8)</sup>. W dwóch przypadkach, podobnie jak u naszego chłopca, towarzyszyła

and paediatric. That is why, the patient was not qualified for renal transplantation by the physicians in the transplantation centre.

## DISCUSSION

As long as anomalies of the external urogenital organs in the form of hypospadias and cryptorchidism in Wolf-Hirschhorn syndrome are relatively common (approximately 64%), renal defects are observed considerably more rarely<sup>(6)</sup>. The most commonly observed renal defect is bilateral hypoplasia, but uni- or bilateral agenesis, multicystic dysplasia, horseshoe kidney and oligomeganephronia are also observed<sup>(2,7)</sup>. By the year 2000, only four cases of WHS with concurring vesicoureteral reflux had been reported. All of them were higher grade refluxes (III–V) and occurred in dysplastic kidneys<sup>(8)</sup>. In two cases, as in our case, they were accompanied by agenesis of the other kidney confirmed in scintigraphy. Some patients with WHS manifest temporary deterioration of renal function in the neonatal period and infancy. Cases of improved renal function have also been reported. This, however, was observed in patients without serious anomalies in the urinary tract<sup>(9)</sup>.

We have not found any reports concerning renal replacement therapy in WHS patients in the available literature. This is probably associated with the fact that severe renal defects that can lead to end-stage renal disease in such a young age rarely accompany this syndrome. Moreover, in Western Europe or the United States, decisions about abandoning persistent therapy in children with severe mental retardation with an unfavourable prognosis are more frequently made. In Poland, such a problem still remains unsolved from the legal point of view, and such treatment is undertaken at an overt parents' request. So happened in our case. Although the parents were informed about the real condition and prognosis, they did not consent to abandoning dialysis.

The boy presented above, was diagnosed with severe WHS shortly after birth based on numerous phenotypic traits characteristic of this syndrome. Intrauterine growth retardation was diagnosed, and subsequently – growth disorders with decreased bone age. Growth disorders in patients with WHS persist also when they are older. This is associated, among others, with nutrition disorders which pose a considerable problem in such patients. They result from hypotonia, observed in nearly all patients, difficulties to swallow, gastro-oesophageal reflux disease as well as palate and mandible structural abnormalities. Nevertheless, such disorders only sometimes require gastrostomy to be performed. Cardiac defects in patients with WHS are common (33–50%) and may require surgical correction. The most common anomaly is atrial septal defect. Pulmonary artery stenosis, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus and aortic insufficiency are also reported. Our patient had atrial septal defect which was not haemodynamically relevant, and surgical correction was not necessary.

im, potwierdzona scyntygraficznie, agenezja drugiej nerki. U części pacjentów z WHS obserwowane jest przejściowe pogorszenie funkcji nerek w okresie noworodkowym i niemowlęcym; opisywano także przypadki poprawy czynności nerek, dotyczyło to jednak chorych bez większych anomalii rozwojowych układu moczowego<sup>(9)</sup>.

W dostępnej literaturze nie spotkaliśmy doniesień o leczeniu nerkozastępczym u dzieci z WHS. Prawdopodobnie ma to związek z rzadko współistniejącymi ciężkimi wadami nerek, które prowadziłyby do rozwoju schyłkowej niewydolności w tak młodym wieku. Należy również wziąć pod uwagę fakt, że w krajach Europy Zachodniej czy w Stanach Zjednoczonych u dzieci z ciężkim upośledzeniem umysłowym nierokujących poprawy częściej podejmuje się decyzję o niestosowaniu uporczywej terapii. W Polsce ten problem nadal nie znajduje prawnego rozwiązania i na wyraźne żądanie rodziców takie leczenie jest podejmowane. Tak było w naszym przypadku – pomimo przedstawienia rodzicom realnej sytuacji w odniesieniu do rokowania nie wyrazili oni zgody na odstąpienie od dializoterapii.

U opisywanego pacjenta ciężki WHS został zdiagnozowany już po urodzeniu na podstawie wielu cech fenotypowych, charakterystycznych dla tego zespołu. Wewnątrzmacicznie rozpoznano niedobór wzrostu, a w kolejnych okresach obserwacji – zaburzenia wzrastania, z obniżeniem wieku kostnego. Niedobór wzrostu u chorych z WHS utrzymuje się również w późniejszym wieku, co ma związek m.in. z zaburzeniami odżywiania, stanowiącymi duży problem u tych dzieci. Wynikają one z występującej u niemal wszystkich pacjentów hipotonii mięśniowej, trudności w polykaniu, refluksu żołądkowo-przełykowego oraz z nieprawidłowości w budowie podniebienia i żuchwy. Zaburzenia te jednak tylko w części przypadków wymagają zastosowania gastrostomii. Wady serca u chorych na WHS są częste (33–50%) i niejednokrotnie wymagają korekcy chirurgicznej. Najczęściej opisywaną anomalią jest ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej. Opisywane jest również występowanie zwężenia tętnicy płucnej, otworu w przegrodzie międzykomorowej, przetrwałego przewodu tętniczego oraz niedomykalności zastawki aortalnej. U naszego pacjenta stwierdzono wadę serca w postaci ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej, jednak nie był on istotny hemodynamicznie i nie wymagał korekcy zabiegowej. Upośledzenie rozwoju umysłowego jest cechą charakterystyczną omawianego zespołu i u większości chorych (około 66,6%) występuje w stopniu ciężkim, podobnie jak w prezentowanym przez nas przypadku. U blisko 25% pacjentów upośledzenie umysłowe ma charakter umiarkowany, a u 8,3% dzieci – lekki. Według danych z piśmiennictwa tylko nieliczni opisywani chorzy z WHS nauczyli się wypowiadać krótkie zdania. Nauka mowy może być dodatkowo utrudniona z powodu często współistniejącej głuchoty lub niedosłuchu. Zdarza się, że wraz z rozwojem dziecka rozwija się zdolność komunikacji pozawerbalnej za pomocą prostych gestów. U części pacjentów obserwowane jest większe zaawansowanie rozwoju motorycznego w porównaniu z funkcjami poznawczymi<sup>(1,2)</sup>.

Mental retardation is a characteristic feature of this syndrome, and in the majority of patients (66.6%) it is severe, as in our case. Mental retardation may be moderate in nearly 25% of patients, and mild in 8.3%. According to the literature reports, merely some patients with WHS learn to speak short sentences. Learning how to speak can be more difficult due to frequently concomitant deafness or hearing impairment. Sometimes, as children develop, they learn to communicate non-verbally using simple gestures. In some patients, greater motor development is observed compared to cognitive functions<sup>(1,2)</sup>.

Paroxysmal disorders of the central nervous system occur in the considerable majority of patients (up to 95%). They usually develop between the 5<sup>th</sup> and 23<sup>rd</sup> month of life. A factor that induces seizures is usually a febrile illness. Seizures are usually epileptic, but tonic-clonic and absence seizures are also observed. Usually, they can be well-controlled with valproic acid. In approximately 30–50% of patients they subside spontaneously with age<sup>(1,2)</sup>. In our patient, epileptic attacks developed relatively early (in the 4<sup>th</sup> month of life) with no connection to elevated body temperature.

A lot of patients with WHS manifest various anomalies in the skeletal system: club feet, kyphosis, scoliosis or malformations in fingers and toes. When treated correctly, approximately 40% of patients learn to walk, either on their own or with support<sup>(1)</sup>. In our patient, club feet persist despite the therapy – rehabilitation and plaster casts used in the past. Due to generalized hypotonia and profound psychomotor retardation, which is unlikely to improve and will not facilitate learning how to walk, surgical treatment was not undertaken.

Other disorders in the clinical course of WHS, reported more rarely, include structural abnormalities in the liver, lung hypoplasia, diaphragmatic hernias, oesophageal atresia and angiomas usually in the region of the forehead.

Despite multidisciplinary treatment, the mortality rate is high among patients with WHS – 20–30% in the first two years of life. This is frequently associated with the presence of cardiac defects and recurrent infections of the lower respiratory tract<sup>(2)</sup>.

The data presented indicate that the clinical manifestation of WHS and prognosis may be very different. This is associated with the type of deletion.

In our patient, WHS has been very severe and involved multiple organs from the beginning, and severe renal defects resulted in early implementation of dialysis. The prognosis is unfavourable. Each year, the ability of the peritoneum as a dialysis membrane is weaker. Another hazard is inflammation in the low respiratory tract, the risk of which is greater due to the patient's confinement to bed. The fact that the child with such severe WHS is kept alive so long is due to the remarkable multispecialist medical care and commitment of the parents. In such cases, qualification of patients to chronic renal replacement therapy remains a moral dilemma.

Zaburzenia napadowe ze strony centralnego układu nerwowego występują u zdecydowanej większości chorych (do 95%); najczęściej pojawiają się one między 5. a 23. miesiącem życia. Czynnikiem wywołującym napad jest zazwyczaj choroba gorączkowa. Napady często występują w postaci stanu padaczkowego, obserwuje się również napady toniczno-kloniczne i napady nieświadomości. W większości przypadków udaje się osiągnąć dobrą ich kontrolę dzięki stosowaniu kwasu walproinowego. U około 30–50% pacjentów ustępują one samoistnie wraz z wiekiem<sup>(1,2)</sup>. U naszego pacjenta napady padaczkowe pojawiły się stosunkowo wcześnie, bo w 4. miesiącu życia, bez związku z podwyższeniem ciepłoty ciała.

U wielu pacjentów z WHS obserwowane są liczne zaburzenia w układzie kostno-szkieletowym: stopy końsko-szpotawe, kifoza, skolioza, malformacje palców dłoni i stóp. Przy prawidłowym leczeniu tych zaburzeń około 40% chorych uczy się chodzić, samodzielnie lub ze wspomaganie<sup>(1)</sup>. U naszego pacjenta szpotawość stóp utrzymuje się mimo terapii – rehabilitacji oraz stosowanych w przeszłości opatrunków gipsowych. Ze względu na uogólnioną hipotonię mięśniową i głębokie opóźnienie rozwoju psychoruchowego, nierokujące poprawy i możliwości nauki chodzenia, nie podejmowano leczenia operacyjnego.

Do rzadziej opisywanych zaburzeń w obrazie klinicznym WHS należą nieprawidłowości budowy wątroby, hipoplazja płuc, przepukliny przeponowe, zarośnięcie przelyku, naczyniaki, występujące zwłaszcza w okolicy czołowej.

Pomimo stosowania wielospecjalistycznego leczenia śmiertelność pacjentów z WHS pozostaje duża i wynosi 20–30% w pierwszych dwóch latach życia. Często związane jest to z występowaniem wad serca oraz z nawracającymi infekcjami dolnych dróg oddechowych<sup>(2)</sup>.

Jak wynika z przedstawionych danych, manifestacja kliniczna WHS jest bardzo różnorodna, tak jak i rokowanie. Ma to związek ze wspomnianym już rodzajem delecji.

W opisywanym przypadku WHS miał od początku bardzo ciężki, wielonarządowy przebieg, a poważne wady nerek były przyczyną wczesnego wdrożenia dializoterapii. Rokowanie jest złe – z każdym rokiem możliwości otrzewnej jako błony dializacyjnej są coraz mniejsze, dodatkowo zagrożenie stanowi zapalenie dolnych dróg oddechowych, do czego usposabia leżący tryb życia. Utrzymanie tak długo przy życiu dziecka z ciężkim WHS jest zasługą doskonałej wielospecjalistycznej opieki medycznej oraz poświęcenia rodziców. W takich przypadkach istotnym problemem moralnym pozostaje kwalifikacja dziecka do przewlekłego leczenia nerkozastępczego.

#### Konflikt interesów

*Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

#### Conflict of interests

*The authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and claim authorship rights to this publication.*

#### Piśmiennictwo/References

1. Battaglia A, Carey JC: Health supervision and anticipatory guidance of individuals with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 89: 111–115.
2. Boog G, Le Vaillant C, Collet M *et al.*: Prenatal sonographic patterns in six cases of Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 421–430.
3. Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K: The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. *Trends Genet* 2005; 21: 188–195.
4. Hirschhorn K: A short history of the initial discovery of the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008; 148C: 244–245.
5. Zollino M, Di Stefano C, Zampino G *et al.*: Genotype-phenotype correlations and clinical diagnostic criteria in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 94: 254–261.
6. Estabrooks LL, Lamb AN, Aylsworth AS *et al.*: Molecular characterisation of chromosome 4p deletions resulting in Wolf-Hirschhorn syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 103–107.
7. Sakallioğlu O, Gök F: Oligomeganephronia in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Indian Pediatr* 2006; 43: 923–924.
8. Grisaru S, Ramage IJ, Rosenblum ND: Vesicoureteric reflux associated with renal dysplasia in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 146–148.
9. Ferrara P, Del Bufalo F, Nicoletti A *et al.*: Wolf-Hirschhorn syndrome with improvement of renal function. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 1283–1284.