

Síndrome de Beckwith Wiedemann: Reporte de un caso

BECKWITH WIEDEMANN SYNDROME: A CASE REPORT

YRIS FALCÓN NEIRA*, DANIEL VÁSQUEZ MIRANDA**, GRIMALDO RAMÍREZ CORTES**,
CESAR MORALES SANDOVAL**, ALICIA VARGAS VEGA**, ALONSO MAGALLANES HERRERA**,
JORGE LÓPEZ SANDOVAL**, PAÚL DE LA CRUZ SÁNCHEZ**

RESUMEN

Se reporta un caso de Síndrome de Beckwith Wiedemann (SBW) en el Servicio de Terapia Intensiva de Hospital de Emergencias Pediátricas. El Síndrome de Beckwith Wiedemann es uno de los síndromes de sobrecrecimiento somático más frecuentes. Morfológicamente se caracteriza por presentar macroglosia, alteraciones de la pared abdominal y crecimiento somático exagerado pre y post-natal; algunas características reportadas en nuestro caso presentado. La importancia del diagnóstico de SBW radica en la asociación con hipoglicemia neonatal, algunas veces refractaria al tratamiento convencional, y la presencia en un 4% de casos asociados a neoplasias intrabdominales (nefroblastoma, carcinoma adrenocortical o hepatoblastoma) El paciente presentó hipoglucemia persistente requiriendo terapia endovenosa e hidrocortisona en su tratamiento.

Palabras clave: Síndrome Beckwith Wiedemann, hipoglucemia, macroglosia, hemihipertrofia, trastorno de pared abdominal.

ABSTRACT

We reported a case of Beckwith Wiedemann syndrome (BWS), occurred at Intensive Pediatric Critical Care of Hospital de Emergencias Pediátricas. BWS is one of the most common overgrowth syndromes. Macroglosia, abdominal wall defects and somatic gigantism pre and post-natal are characteristics and they are present in this case. The diagnostic is very important because of neonatal hypoglycemia that is sometimes difficult to treat. In

the other hand 4% of the cases are associated with abdominal tumors. During his stage at hospital got neonatal persistent hypoglycemia, been treated with hydrocortisone and EV glucose supplement.

Keywords: Beckwith Wiedemann Syndrome, macroglosia, hemi-hypertrophy, hypoglycemia, abdominal wall defects.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Recién nacido a término, varón de 40 semanas, grande para la edad gestacional, transferido de Hospital nivel I a las 8 horas de vida con diagnóstico de ingreso de RN post término GEG, macrosomía fetal, onfalocele potencialmente infectado, hemangioma plano, probable trastorno de coagulación. Paciente ingresa para manejo quirúrgico del onfalocele.

Antecedentes de importancia: Producto de primera gestación, parto vaginal, peso al nacimiento 4 380 g Madre sin controles prenatales, infección del tracto urinario en el tercer trimestre, sin antecedentes personales o familiares de diabetes, ni antecedentes de patologías significativas previas.

EXAMEN FÍSICO DE INGRESO

Frecuencia cardiaca: 127 por minuto, Frecuencia respiratoria: 62 por minuto, oximetría de pulso 99% con O₂ ambiental, sonda orogastrica

Paciente macrosómico, con piel descamativa y macerada a predominio de extremidades inferiores, uñas largas, piel seca con

* Médico Pediatra STIP.

** Médicos del Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital de Emergencias Pediátricas.

rugosidades, seno pilonidal sin fístula, nevus flammeus en párpado superior izquierdo (Figura 1) y en nariz. Indentaciones retroauriculares bilaterales (Figura 2) Hipertelorismo y macroglosia (Figura 3) Edema a predominio de extremidades superiores e inferiores. Hemicuerpo izquierdo con mayor acumulación de panículo adiposo. Ruidos cardiacos rítmicos regulares de buena intensidad no soplos, no signos de hipo perfusión. Abdomen: Blando depresible, hepatomegalia de 3 cm debajo del reborde costal derecho. Defecto de pared abdominal de aproximadamente 4cm de diámetro mayor, con saco íntegro que contiene asas intestinales.

Poco reactivo al estímulo táctil, fontanela anterior normotensa, tono muscular conservado. Microcefalia Perímetro cefálico < 3° percentil.

EVOLUCIÓN

Paciente ingresa para ser intervenido quirúrgicamente a las 8 horas de vida, se le inicia infusión de dextrosa al 10% con un volumen de infusión de glucosa (VIG) de 4,9 mg/Kg/min presentando hipoglucemia, indicándosele mini bolo de dextrosa. En el postoperatorio inmediato presenta nuevo episodio de hipoglucemia por lo que se incrementa el VIG a 7. Se reinicia la vía oral a las 9 horas del post-operatorio, persistiendo la hipoglucemia, (Tabla 1); se incrementa nuevamente el VIG hasta 8,7 y se incrementa además la vía oral. Al presentar nuevos episodios de hipoglucemia, recibe minibolos sucesivos de dextrosa al 10%, aumento de ingesta oral y se le ofrecen tomas por bomba de infusión enteral cada dos horas.

Al 2° día hospitalario se le inicia hidrocortisona, y se le incrementa el VIG hasta 9,1. Se inicia antibiótico por sospecha de sepsis previo hemocultivo (el cual finalmente es negativo). Glicemia se mantiene pero con vía endovenosa, pues a pesar de buena tolerancia oral presenta episodio de hipoglucemia al suspenderse dextrosa parenteral. Al 9° día de vida glicemia en fase de regulación, recibiendo, vía oral conjuntamente con solución de dextrosa por vía endovenosa con un VIG de 4, e hidrocortisona. Se gestiona traslado al Servicio de Endocrinología y Genética de Hospital de mayor nivel, donde se confirma diagnóstico de Síndrome de Beckwith-Wiedemann por cariotipo.

DISCUSIÓN

El síndrome de Beckwith Wiedemann (SBW) es parte de los síndromes de sobrecrecimiento. Se estima que ocurre en 1 de cada 13700 nacimientos. Esto sin considerar los casos leves. No hay diferencias en cuanto a sexo ni raza en las diversas series estudiadas (1).

El SBW fue descrito de manera independiente por Beckwith en 1963, quien presentó el conjunto de: citomegalia en la corteza de la glándula adrenal fetal, onfalocelo e hiperplasia de riñones, páncreas y células de Leydig. Al siguiente año Hans Rudolf Wiedemann, en Alemania, presenta el caso de una entidad familiar que en conjunto presentaba: hernias umbilicales y macroglosia. Sus manifestaciones más frecuentes son macrosomía, defectos de pared abdominal (que incluyen hernias, diastasis de rectos, onfalocelo, etc), macroglosia e

Tabla 1. Exámenes de Laboratorio durante estancia hospitalaria.

Día hospitalario	1°	2°	3°	4°	5°	8°	9°	10°
Glucosa sérica	203-45	54-45	55	74-72	103	68	37	51-71-60
Calcio	8,4	-	-	9,8	-	-	-	-
Leucocitos	14200	-	-	6600	-	-	-	-
Hematocrito	68	-	-	63	-	-	-	-
PCR	Negativo	-	-	-	Negativo	-	-	-
Examen de orina	Glucosa +	-	-	-	-	-	-	-



Figura 1. Microcefalia y hemangiomas planos en hemicara izquierda.



Figura 2. Indentaciones retroauriculares características de este síndrome.

hipoglucemia neonatal temprana que se relaciona con la hiperplasia de los islotes de Langerhans e hiperinsulinemia (2).

Por la variabilidad clínica que presenta el diagnóstico puede plantear dificultades. En la literatura sólo Elliot y colaboradores han establecido criterios diagnósticos:

- *Criterios mayores:* macroglosia, defectos de la pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical, diastasis de los rectos abdominales) y peso prenatal y/o postnatal superior al P90.

- *Criterios menores:* signos auriculares característicos, nevus flammeus facial, hipoglucemia, nefromegalia y hemi hipertrofia.

El diagnóstico se haría con la asociación de los tres criterios mayores o de dos criterios mayores y tres menores (2).

Un diagnóstico precoz es importante para el manejo pronto de la hipoglucemia, los cuales se asocian a retardo del desarrollo psicomotor posterior. Los pacientes con este síndrome tienen



Figura 3. Hipertelorismo y macroglosia.



Figura 4. Paciente en postoperatorio de reducción de onfalocele.

un riesgo mayor de desarrollar neoplasias especialmente tumor de Wilms, el cual lo padecen hasta un 60% (3).

La etiología de esta entidad es la alteración en los patrones de metilación de los alelos en el 11p15.5 de genes que regulan el crecimiento y la división celular. Se han descrito varios genes, los más estudiados son CDKN1C, H19, IGF2 y KVLQT1. Los mecanismos moleculares del síndrome son complejos, pero hay clara evidencia de la influencia de la impronta genómica en el desarrollo de esta entidad, en los tres grupos de pacientes en donde se presenta el cuadro (familiares, esporádicos o aquéllos con anomalías cromosómicas) En la actualidad se considera la disomía uniparental como un factor importante para el desarrollo de este síndrome (1).

Esta entidad de diagnóstico principalmente clínico, consiste en una tríada clásica de onfalocela, macroglosia y macrosomía en el neonato. Además se presentan indentaciones en el lóbulo del pabellón auricular y en la parte posterior del hélix, sobrecrecimiento visceral hepático, renal, pancreático, adrenocortical, de células intersticiales gonadales e hipófisis. Otras alteraciones menos comunes son el *nevus flammeus* capilar en la frente y párpados, fontanelas amplias y occipucio prominente (4) Aunque se han reportado casos de deficiencia mental, estos se han relacionado con la hipoglucemia neonatal y no con una alteración en sistema nervioso central propia del síndrome. Las principales complicaciones son la hipoglucemia neonatal, cuadros secundarios al exonfalos y su manejo quirúrgico.

A largo plazo la principal preocupación es el desarrollo de tumores de origen embrionario, principalmente el tumor de Wilms. El desarrollo de neoplasias en los pacientes con SBW ocurre entre el 4 al 7,5% de ellos, en los primeros 7 años de vida y el riesgo de desarrollar tumores se incrementa en pacientes con hemi hipertrofias y/o nefromegalia. Se debe realizar diagnóstico diferencial con otros síndromes de sobrecrecimiento especialmente el síndrome de Simpson Golabi Behmel, enfermedades de depósito de glucógeno, gastrosquisis y onfalocela

e hiperinsulinismo. También se ha descrito asociación del SBW con algunos tipos de linfomas (5).

La proporción de células afectadas determinara el grado de compromiso en los tejidos afectados. Se ha demostrado que existe mosaicismo en los individuos con SBW, en donde los órganos más comprometidos son aquellos en donde hay una mayor proporción de células afectadas por la disomía uniparental, presentándose clínicamente como hemi hipertrofias, e hiperplasia adrenales asimétricas. Se desconoce el mecanismo por el cual se producen estos mosaicismos. Hasta en un 2% de los pacientes se pueden presentar inversiones, translocaciones, o duplicaciones en la región distal del cromosoma 11p, que también podrían explicar el fenómeno de pérdida de impronta.

La susceptibilidad de los pacientes con SBW al desarrollo de tumores, esta dada posiblemente por el mismo mecanismo de pérdida de impronta y de genes supresores de tumores (6).

En estos pacientes la glicemia debe ser monitorizada tempranamente a fin de iniciar un tratamiento adecuado y rápido, evitando las secuelas neurológicas. El estudio de cariotipo es necesario. Wiedemann, recomendó el uso del ultrasonido, para la vigilancia continua de los pacientes, ante el riesgo de tumores intra-abdominales. Su recomendación fue la de realizar ultrasonido de manera periódica cada tres meses hasta los 6 años, de edad y la medición de alfafetoproteína en sangre cada 6 meses, ante el riesgo de hepatoblastoma. Aproximadamente entre el 4 al 7% de los niños con SBW desarrollarán alguna neoplasia para cuando tengan 7 años, el 60% de estas neoplasias será tumor de Wilms, pero debido a que por lo menos el 90% de los pacientes permanecerá libre de neoplasias, es preciso identificar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo dentro de los afectados por la enfermedad.

Las características clínicas rápidamente diagnostican este síndrome en el período postnatal, pero lo ideal es alcanzar el diagnóstico prenatal, para mejorar las condiciones del parto y del cuidado neonatal del paciente. Los

hallazgos que sugieren ecográficamente la presencia del síndrome son: la aceleración del patrón de crecimiento a partir del segundo trimestre, aumento en la circunferencia abdominal, asociado a defectos de pared abdominal y nefromegalia.

El manejo inicial de mayor importancia es el de la hipoglucemia neonatal, además de la infusión de glucosa, se debe considerar el uso de diazóxido, clorotiazida y nifedipino. El octreotide y el glucagón puede ser necesario si el tratamiento oral falla y una cirugía pancreática puede ser necesaria si falla el manejo médico de la hipoglucemia ^(7,8). La vía oral debe ser iniciada lo mas precozmente.

El manejo quirúrgico incluye la corrección temprana de los defectos de pared abdominal. La macroglosia puede requerir manejo quirúrgico.

El SBW tiene un pronóstico favorable, las principales secuelas se deben a la hipoglucemia, no detectada ni tratada a tiempo. El desarrollo intelectual es en general normal, requiriendo únicamente y de manera ocasional terapia del lenguaje. Las alteraciones del lenguaje se deben principalmente a la macroglosia, la cual ocasiona deformidades dentales y prognatismo mandibular lo cual ocasiona alteraciones respiratorias, de deglución y de fonación; dichas anomalías se pueden tratar con una glossectomía parcial ⁽⁹⁾ La detección temprana de neoplasias asegura un tratamiento adecuado y curativo en la mayoría de los casos. El retardo mental se relaciona con la hipoglucemia neonatal severa la cual debe ser evitada ⁽¹⁰⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carro E, Fernandez L. Síndrome de Beckwith Wiedemann. Presentación de un caso. Revista Cubana de Pediatría. 2005;77:3-4.
2. Pardo de la Vega, M., Prieto M., Galbe M, García A., Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Factor de riesgo para el desarrollo de tumores. A propósito de un caso. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2001;41:41-4.
3. Porteus MH, Narkool P, Neuberg D, Guthrie K, Breslow N, Green DM, et al. Characteristics and Outcome of Children with Beckwith- Wiedemann Syndrome and Wilms' Tumor: A Report from the National Wilms Tumor Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2000;18:2026-31.
4. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher E. Clinical features and Natural History of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. Clinical Genetical. 1994;46:168-74.
5. Wojciechowski A. and Pritchard J. Beckwith-Wiedemann (Exomphalos-Macroglossia-Gigantism-EMG) syndrome and malignant lymphoma. European Journal of Pediatrics. 1981;137:317-21.
6. Weksberg R, Smith A, Squire J, Sadowski P. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. Hum Mol Genet. 2003;12:R61-8.
7. Munns C, Batch J. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann Síndrome. Archives Disease Children Fetal and Neonatal. 2001;84:67-9.
8. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray J. et al. Practical Management of hyperinsulinism in infancy. Archives of Disease Childhood Fetal and Neonatal. 2000;82:F98-F107.
9. Toranzo J, Duarte S, Rodríguez A. Síndrome de Beckwith Wiedemann: Reporte de tres casos. Revista de la Asociación Dental Mexicana. 2001;58:170-2.
10. Olivo Y, Flores N. Síndrome de Beckwith Wiedemann: A propósito de un caso reportado en el Hospital de Apoyo San José del Callao. Diagnostico. 2002;41(2).

Correspondencia:

Dra. Yris Falcón Neira

Email: yrisfalcon@hotmail.com