

# Síndrome de Beckwith-Wiedemann: diagnóstico diferencial en fetos macrosómicos

## *Beckwith-Wiedemann syndrome: differential diagnosis in macrosomic fetuses*

Cynthia Dickter Sarfati,\* Eduardo Flores Villalon,\* Ana Paula Landeta Sa,\*\* Rodrigo Ayala Yáñez\*

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un síndrome genético caracterizado por una alteración en la regulación del crecimiento somático con predisposición a desarrollar tumores de estirpe embrionaria. Los fetos son grandes para la edad gestacional, presentan amenaza de parto pretérmino, macrosomía y malformaciones congénitas. Es una enfermedad que requiere detección y diagnóstico temprano para garantizar un mejor pronóstico del producto, por lo que es importante conocer las características clínicas y estructurales para considerarlo como parte del diagnóstico diferencial en fetos macrosómicos. El **objetivo** es resaltar la importancia de considerar el síndrome Beckwith-Wiedemann en pacientes con detección temprana de crecimiento acelerado y con ello reorientar su abordaje. Se presenta el **caso clínico** de una paciente con segunda gesta de 32 años de edad, quien inicia con amenaza de parto pretérmino a las 33 semanas de gestación por fecha de última menstruación, con un producto grande para la edad gestacional, encontrándose en el percentil mayor a 90 desde etapas tempranas de la gestación, y múltiples malformaciones estructurales concomitantes como visceromegalia corroborada por ecografía. Se interrumpe el embarazo vía abdominal y se obtiene un producto pretérmino de 35.2 semanas de gestación, macrosómico, con un peso de 4,040 gramos. **Conclusiones:** Por las diferentes características, tanto por las malformaciones como la macrosomía, se sospechó y diagnosticó síndrome de Beckwith-Wiedemann, diagnóstico que posteriormente fue confirmado.

**Palabras clave:** Beckwith-Wiedemann, malformaciones, tumor, embrionario, macrosomía.

**Nivel de evidencia:** IV

### ABSTRACT

**Introduction:** Beckwith-Wiedemann syndrome is a genetic syndrome characterized by an alteration in the regulation of somatic growth and predisposition to develop tumors of embryonic origin. Fetuses are large for gestational age, tend to go into preterm labor, have macrosomia and congenital malformations. **Objective:** Emphasize the importance of considering Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with early detection of overgrowth and redirect their approach. We report a case of a patient whose fetus was diagnosed with Beckwith-Wiedemann, being the first case in our hospital. **Clinical case:** A 32-year-old female who in her second gestation, started with a preterm labor threat at 33 weeks of gestation, with a large product for gestational age, percentile greater than 90 since early stages of pregnancy, and multiple concomitant structural malformations such as visceromegaly corroborated by ultrasound. C-section was performed and a pre-term product of 35.2 weeks of gestational age, macrosomic, and a weight of 4,040 grams was obtained. Due to the structural alterations and macrosomia, Beckwith-Wiedemann Syndrome was suspected and later confirmed. **Conclusions:** Beckwith-Wiedemann syndrome is a genetic diagnosis that requires early detection to ensure a better prognosis for the newborn. Clinical characteristics and physical features are of great importance in order to consider this syndrome as part of the differential diagnosis in macrosomic fetuses.

**Keywords:** Beckwith-Wiedemann, malformations, embryonic, tumors, macrosomia.

**Level of evidence:** IV

\* Médico adscrito Ginecología y Obstetricia.

\*\* Médico Interno de Pregrado, Departamento de Enseñanza.

Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

Recibido para publicación: 08/09/2018. Aceptado: 03/03/2019.

Correspondencia: Cynthia Dickter Sarfati

Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, Col. Tlaxcala, Alcaldía Cuajimalpa de Morelos, 05300, Ciudad de México, México. Tel: 55 5230-3879

E-mail: cynthiadickter@gmail.com

### Abreviaturas:

SBW = Síndrome de Beckwith-Wiedemann.

ICR = Regiones de control de impronta independientes.

USG = Ultrasonidos.

FUM = Fecha de última menstruación.

SDG = Semanas de gestación.

INP = Instituto Nacional de Pediatría.

MS-MLPA = Análisis por ligación múltiple metilación-sensitivo.

AFP = Alfa-fetoproteína.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

[www.medigraphic.com/analesmedicos](http://www.medigraphic.com/analesmedicos)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) consiste en un desorden de hipercrecimiento asociado a predisposición de tumores tipo embrionarios.<sup>1</sup> Es causado por la alteración en la expresión de dos conjuntos de genes involucrados en el control del crecimiento y progresión del ciclo celular, regulado por dos regiones de control de impronta independientes (ICR, *Imprinting Control Regions*): ICR1 e ICR2, los cuales se encuentran en el cromosoma 11p15.5.<sup>2,3</sup>

Su incidencia es de uno en 13,700 casos y se ha observado con mayor frecuencia en gemelos monócigotos femeninos, ocurriendo espontáneamente en el 85% de los casos. La transmisión familiar se estima en 15% y el riesgo de recurrencia en una paciente que tuvo un recién nacido con SBW sin causa identificable es de hasta 50%. Los niños concebidos por fertilización *in vitro* son de tres a cuatro veces más propensos a desarrollar la enfermedad.<sup>4</sup>

El objetivo es resaltar la importancia de considerar el SBW en pacientes con detección temprana de crecimiento acelerado y con ello reorientar su abordaje.

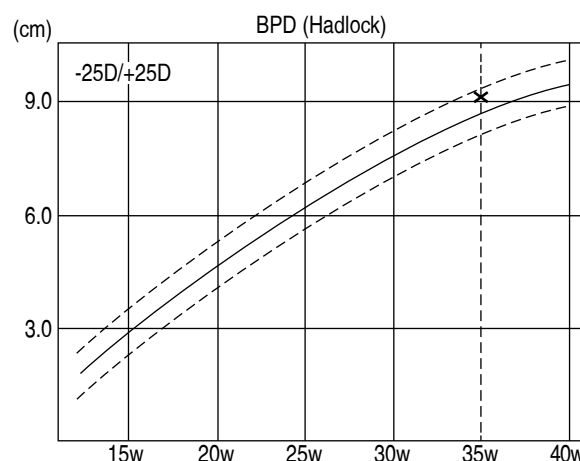
Siendo el primer caso reportado en el Centro Médico ABC.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 32 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia. Antecedentes gineco-obstétricos: dos gestas, una cesárea, cursó con embarazo normoevolutivo con adecuado control y seguimiento durante el mismo, mostrando discordancia en peso y talla del producto en los ultrasonidos (USG) desde el



**Figura 1:** Medición de la circunferencia abdominal mediante ultrasonido en el segundo trimestre, semana 26 de gestación, el cual se encontraba por arriba del percentil 97.



La cruz corresponde al peso del paciente, el cual se encuentra por arriba de la percentila 90.

**Figura 2:** Gráfica de peso del tercer trimestre.

primer trimestre, se identificó una edad gestacional por longitud cráneo-cauda de 14 SDG, comparada con la edad por fecha de última menstruación (FUM) de 12.4 SDG. El ultrasonido del segundo trimestre identificó una edad gestacional de 24.1 SDG, a diferencia de la FUM de 23.5. Además, se identificó un peso de 798 gramos, encontrándose por arriba de la percentila 90, polihidramnios, una circunferencia abdominal de 30.46 cm (> percentila 97) (*Figura 1*), además de hepatomegalia e hidronefrosis bilateral. Finalmente, en el ultrasonido del tercer trimestre, se identificó una edad de 33 SDG, mientras que por FUM correspondía a 29. Se identificó un peso de 2,163 gramos, encontrándose por arriba del percentil 90, así como macroglosia y siluetas renales con tamaño incrementado (*Figura 2*).

En la semana 33 de gestación, la paciente inicia con amenaza de parto pretérmino, recibiendo tratamiento intrahospitalario con orciprenalina intravenosa. Se inhibió el útero con nifedipino y orciprenalina por tres días y se decidió interrupción del embarazo por vía abdominal a las 35.2 SDG por FUM, con una fetometría de 39.2. Se obtuvo un producto único vivo del sexo masculino, con un peso de 4,040 gramos y una talla de 52 cm. Al nacer, obtiene una calificación APGAR: 8/8, Silverman 0 y Capurro de 41.1 SGD. El producto presenta al nacimiento: macrosomía, macroglosia, visceromegalia, hipoglucemia, insuficiencia renal aguda y persistencia del conducto arterioso (*Figura 3*). El neonato es trasladado al Instituto Nacional de Pediatría (INP) con referencia al Servicio de Genética y Pediatría general para

tratamiento y consejería especializada en una unidad de alta complejidad, en donde fue estabilizado y egresado a domicilio con seguimiento ambulatorio.

## DISCUSIÓN

El SBW es un desorden congénito de expresión variable, caracterizado por crecimiento acelerado,<sup>5</sup> asociado a un mecanismo de impronta de tres genes: H19, IGF2 y p57, los cuales se encuentran en el cromosoma 11p15 y estrechamente relacionado con el desarrollo de tumores embrionarios, como el Tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma o rabdomiosarcoma.

La sospecha prenatal es la clave en el establecimiento de un manejo temprano, así como de una mejor expectativa de vida para el paciente.<sup>6</sup> Actualmente, se encuentra reportada una mortalidad de 20%, por la presencia de manifestaciones que pueden poner en peligro la vida del paciente, como son la hipoglucemia, la prematurez y las complicaciones respiratorias generadas por la macroglosia.<sup>7</sup>

El reporte de caso presentado cumplió con cuatro criterios diagnósticos mayores y dos menores (macrosomía, macroglosia, visceromegalia, hidronefrosis + placenta aumentada de tamaño con parto pretérmino e hipoglucemia neonatal), por lo que es consistente con el diagnóstico de SBW. De acuerdo a la literatura, la macroglosia se presenta en 97%, macrosomía en 90% y polihidramnios en 50% de los casos. La evolución del embarazo que se presentó en este caso pertenece al 50% de los pacientes que nacen pretérmino y con un crecimiento acelerado, por lo que es probable que presente una fase de desaceleración entre los ocho y nueve años de edad.



Paciente a las seis semanas de nacido con facies característica de Beckwith-Wiedemann y macroglosia.

**Figura 3:** Facies característica de Beckwith-Wiedemann.

**Tabla 1:** Criterios mayores y menores asociados con el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

### Criterios mayores

- Defecto de pared abdominal: onfalocele o hernia umbilical
- Macroglia
- Macrosomía
- Pliegues auditivos anteriores y/o pits posteriores
- Visceromegalia intraabdominal
- Tumor embrionario en la infancia
- Hemihiperplasia
- Citomegalia
- Anormalidades renales, incluyendo displasia, hidronefrosis o riñón esponjiforme
- Historia familiar positiva de síndrome de Beckwith-Wiedemann
- Paladar hendido

### Criterios menores

- Polihidramnios, placenta aumentada de tamaño, cordón umbilical engrosado o parto pretérmino
- Hipoglucemia neonatal
- *Nevus flammeus*
- Cardiomegalia o cardiomiopatía
- Facies característica
- Diástasis de rectos
- Edad ósea avanzada

Los principales hallazgos prenatales y perinatales que deben hacer sospechar en un SBW son macroglosia, presente en 97% de los casos, macrosomía, la cual se encuentra en 90% de los casos, y polihidramnios, presente en 50% de los casos. De estos pacientes, 50% nacen pretérmino, el cordón umbilical es largo y la placenta puede llegar a pesar el doble de lo correspondiente a la semana gestacional.<sup>8</sup> Al nacimiento, los fetos afectados presentan un patrón de crecimiento acelerado, con una fase de desaceleración que se presenta entre los ocho y nueve años de edad.

El SBW es uno de los pocos síndromes genéticos asociado con alteraciones epigenéticas en el cromosoma 11p15, por lo que el espectro incluye niños que tienen solamente algunos de los hallazgos clínicos, aunque no completan los criterios diagnósticos; así como niños que solamente manifiestan hemihiperplasia o tumor de Wilms aislado. Internacionalmente, existe un consenso que ha aceptado los siguientes hallazgos como criterios diagnósticos, estableciendo que para el diagnóstico son necesarios tres criterios mayores, o dos criterios mayores + un menor<sup>1</sup> (Tabla 1).

La sospecha en el periodo prenatal es muy importante, como fue en este caso, ya que desde el ultrasonido del primer trimestre se comenzó a observar un crecimiento acelerado para la edad gestacional. No existía el antecedente de otro hijo con SBW o algún

otro familiar que pudiera orientar hacia el diagnóstico. Se pueden realizar estudios prenatales como la amniocentesis, si se conoce la delección CDKN1C en la familia, o el resultado de la biopsia de vellosidades coriónicas que, en este caso, no se hicieron.<sup>9</sup> El análisis del cromosoma 11p15.5 es lo suficientemente confiable para el diagnóstico prenatal, aunque es relevante recordar la importancia de los casos mosaicos. En nuestro caso se realizó un estudio FISH en el que se detectó la delección en el cromosoma 11p15.5, apoyando el diagnóstico mencionado.<sup>4</sup> El estudio genético más utilizado es el análisis por ligación múltiple metilación-sensitivo (MS-MLPA, por sus siglas en inglés *Methylation-Sensitive Multiplex Ligation Probe Analysis*), el cual permite la detección de las etiologías genéticas y epigenéticas. La utilidad del cariotipo sirve para la detección de mutaciones *de novo* y translocaciones o inversiones. Dado que el FISH identifica delecciones más pequeñas, tiene mayor utilidad para el diagnóstico.<sup>10</sup>

El ultrasonido es útil para la detección oportuna de hallazgos sugestivos como onfalocele, nefromegalia, así como macroglosia. En el estudio estructural realizado en el segundo trimestre, se observó la mayor cantidad de alteraciones, las cuales hicieron sospechar el diagnóstico (polihidramnios, hidronefrosis y aumento de la circunferencia abdominal) (*Tabla 1*). En este caso, podría haber sido de utilidad la medición de alfa-fetoproteína (AFP) complementaria al ultrasonido, para detectar defectos de pared.

Los niños con SBW tienen mayor mortalidad, principalmente debido a complicaciones por prematuridad, macroglosia, hipoglicemia y tumores embrionarios. Nuestro paciente presentó prematuridad y macroglosia, continuando en seguimiento para el diagnóstico temprano de tumores embrionarios. Posterior al diagnóstico, los niños afectados deben ser valorados dependiendo de la presentación fenotípica del síndrome y recibir seguimiento para prevenir complicaciones relacionadas con la visceromegalia, macroglosia y propensión a desarrollar tumores embrionarios.<sup>11,12</sup>

El desarrollo de niños con SBW suele ser normal, a menos que exista una anomalía cromosómica, hipoxia o hipoglicemia neonatal no tratada<sup>13,14</sup> y no se suele tener repercusiones más allá de los ocho años de vida, momento en el cual se suele normalizar la talla y el peso para la edad, mejorando significativamente su pronóstico al superar la primera década de vida.<sup>15,16</sup> Por esta razón, es indispensable el seguimiento de este caso hasta alcanzar la edad mencionada.

## CONCLUSIÓN

El SBW es un cuadro polimalformativo multisistémico con hipercrecimiento, múltiples malformaciones, asociado al desarrollo de tumores de estirpe embrionaria y con baja incidencia. En la madre, el síndrome puede generar complicaciones en el embarazo, como ruptura uterina por sobredistensión uterina y amenaza de parto pretérmino. La importancia de sospechar este síndrome desde etapas tempranas de la gestación radica en poder hacer el diagnóstico, pues es un síndrome subdiagnosticado y que pocas veces se sospecha debido a su baja frecuencia; además, se debe otorgar un tratamiento oportuno y adecuado tanto a la evolución y resolución del embarazo como al producto (ya que en la mayoría de los casos se requieren cuidados especializados con mayor infraestructura), y así evitar complicaciones maternas y neonatales, ya que el pronóstico es bueno si se maneja adecuadamente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18: 8.
2. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010; 154C (3): 343-354.
3. Weksberg R, Shuman C, Smith AC, Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005; 137C (1): 12-23.
4. Weksberg R, Shuman C, Caluseriu O, Smith A, Fei Y, Nishikawa J et al. Discordant KCNQ1OT1 imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet.* 2002; 11 (11): 1317-1325.
5. Pettenati M, Haines J, Higgins R, Wappner R, Palmer C, Weaver D. Wiedemann-Beckwith syndrome: presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of the literature. *Hum Genet.* 1986; 74 (2): 143-154.
6. Mussa A, Molinatto C, Baldassarre G, Riberi E, Russo R, Larizza L et al. Cancer risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a systematic review and meta-analysis outlining a novel (Epi) genotype specific histotype targeted screening protocol. *J Pediatr.* 2016; 176: 555-560.
7. Rump P, Zeegers M, van Essen A. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2005; 136 (1): 95-104.
8. Kent L, Bowdin S, Gail K, Wendy C, Eamonn M. Beckwith Wiedemann syndrome: a behavioral phenotype-genotype study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008; 147B (7): 1295-1297.
9. Chen C, Su Y, Chen S, Chang T, Wu P, Chern S et al. Prenatal diagnosis of hypomethylation at *kvdmr1* and Beckwith-Wiedemann syndrome in a pregnancy conceived by intracytoplasmic sperm injection and *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014; 53 (1): 90-94.
10. Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, Nygren A, Birch J, Cole T et al. Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) robustly detects and distinguishes

- 11p15 abnormalities associated with overgrowth and growth retardation. *J Med Genet.* 2008; 45 (2): 106-113.
11. Dutly F, Baumer A, Kayserili H, Yüksel-Apak M, Zerova T, Hebisch G et al. Seven cases of Weidemann-Beckwith syndrome, including the first reported case of mosaic paternal isodisomy along the whole chromosome 11. *Am J Med Genet.* 1998; 79 (5): 347-353.
  12. Chung B, Shuman C, Choufani S, Weksberg. Beckwith-Wiedemann syndrome. Ost TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc, 2016. [Consulted 24 January 2018]. Available in: [https://www.uptodate.com/contents/beckwith-wiedemann-syndrome?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/beckwith-wiedemann-syndrome?source=history_widget).
  13. Engström W, Lindham S, Schofield P. Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr.* 1988; 147 (5): 450-457.
  14. Gardiner K, Chitayat D, Choufani S, Shuman C, Blaser S, Terespolsky D et al. Brain abnormalities in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A: 1388.
  15. Weng E, Moeschler J, Graham J Jr. Longitudinal observations on 15 children with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet.* 1995; 56: 366-373.
  16. Cohen M Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol.* 2005; 8 (3): 287-304.