

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Perfil clínico de una cohorte de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2007 a 2012

Clinical profile of a patient cohort with Beckwith-Wiedemann syndrome treated at the Hospital Infantil de México Federico Gómez (2007 to 2012)

Rodrigo Moreno-Salgado,^{1*} Constanza García-Delgado,¹ Alicia Cervantes-Peredo,^{2,3} Leticia García-Morales,⁴ Luis Enrique Martínez-Barrera,¹ Rosenda Peñaloza-Espinosa,⁵ Verónica Fabiola Morán-Barroso¹

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Beckwith-Wiedemann presenta una frecuencia de 1:13,700 recién nacidos. Se caracteriza por una triada clásica de macrosomía, macroglosia y defectos de la pared abdominal. Es originado por la alteración de diversos mecanismos genéticos y epigenéticos en la expresión de varios genes improntados en el locus 11p15.

Métodos. En este estudio se analizó el perfil clínico de una cohorte de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en los últimos 6 años. Se analizaron 19 pacientes con criterios clínicos para síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Resultados. Algunas de las características clínicas identificadas fueron prematuridad (33%), *nevus flammeus* (47%), macroglosia (89%), hipoplasia media facial (68%), hemihiperplasia (36.8%) y defectos de pared abdominal (68%). No se diagnosticaron tumores embrionarios ni cardiopatías. Se identificó un caso familiar.

Conclusiones. La vigilancia de los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann debe ser estrecha, un compromiso de la familia y del equipo médico tratante. Para poder otorgar un asesoramiento genético integral, idealmente se debe contar con un diagnóstico molecular dada la heterogeneidad en la etiología del síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Palabras clave: síndrome de Beckwith-Wiedemann, epigenética, sobrecrecimiento.

ABSTRACT

Background. Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) (OMIM 130650) has an incidence of 1:13,700 newborns. Patients characteristically suffer from overgrowth, macroglossia and abdominal wall defects. BWS has diverse etiologies with several genetic and epigenetic mechanisms related to imprinted gene expression in 11p15 being involved.

Methods. The clinical profile of a cohort of BWS patients who were treated at the Hospital Infantil de México Federico Gómez during the last 6 years was analyzed. A total of 19 patients with diagnostic criteria for BWS were included.

Results. Among the clinical characteristics identified in this study were preterm birth (33%), *nevus flammeus* (47%), macroglossia (89%), medial facial hypoplasia (68%), hemihyperplasia (36.8%) and abdominal wall defects (68%). No embryonic tumor or cardiopathies were identified. A familial case was described.

Conclusions. Clinical follow-up of BWS patients should be strict and include the participation of the medical team and the patient's family. In order to offer genetic counseling, molecular diagnosis should ideally be provided due to the heterogeneity of the etiology of BWS.

Key words: Beckwith-Wiedemann syndrome, epigenetics, overgrowth.

¹ Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez
² Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México
⁴ Departamento de Endocrinología, Hospital Infantil de México Federico Gómez
⁵ Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco
^{*} Becario del Instituto Carlos Slim

México, D.F., México

Fecha de recepción: 05-02-13
 Fecha de aceptación: 05-03-13

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) (OMIM 130650) es uno de los síndromes de mayor importancia en la edad pediátrica, particularmente por su asociación con el desarrollo de tumores. Fue descrito en la década de los 60 por Beckwith y Wiedemann, quienes destacaron sus características clínicas en varios pacientes que compartían la triada de síntomas: defectos de pared abdominal (particularmente onfalocele), macroglosia y sobrecrecimiento (Figura 1), por lo que inicialmente también fue conocido como síndrome EMG (del inglés *Exomphalos*, *Macroglossia*, *Gigantism*).^{1,2}

El SBW tiene una frecuencia de 1:13,700 recién nacidos.³ Sin embargo, estudios recientes han considerado una cifra mayor (1:12,000). Es muy probable que este síndrome sea, incluso, más frecuente ya que, por su variabilidad de expresión fenotípica, muchos pacientes podrían estar subdiagnosticados, incluyendo pacientes con diagnóstico de hemihiperplasia “aislada” o tumor de Wilms.^{1,4} Actualmente se cuenta con un consenso para su diagnóstico, tomando en consideración sus características clínicas clasificándolas en mayores y menores (Cuadro 1).⁵ Aproximadamente 85% de los casos se presentan de forma esporádica. El resto corresponde a presentación familiar.⁶ Afecta en proporción semejante a hombres y mujeres, aunque se ha observado una proporción ligeramente mayor en varones (53%).⁷

La etiología del SBW es tan compleja como interesante, ya que es causado por alteraciones genéticas y epigenéticas que modifican la expresión de varios genes en la región p15.5 del cromosoma 11. La actividad de esta región está sujeta al mecanismo epigenético de impronta genómica. La epigenética describe los cambios heredables y reversibles en la expresión génica que no implican altera-

ciones en la secuencia del ADN, es decir, que no se deben a mutaciones sino a mecanismos que regulan la expresión de los genes, modificando la estructura de la cromatina.^{8,9}

Uno de los procesos epigenéticos mejor caracterizados es la impronta genómica, un mecanismo por el cual la línea germinal femenina o masculina confiere marcas específicas (sellos o improntas) a ciertas regiones cromosómicas

Cuadro 1. Hallazgos clínicos en síndrome de Beckwith-Wiedemann

Mayores
• Historia familiar positiva para SBW • Macrosomía • Macroglosia • Onfalocele o hernia umbilical • Muecas en borde posterior del hélix • Visceromegalia (hígado, bazo, riñones, suprarrenales y páncreas) • Hemihiperplasia • Tumor de origen embrionario (tumor de Wilms, hepatoblastoma y rhabdomyosarcoma) • Citomegalia de corteza suprarrenal fetal (patognomónico) • Alteraciones renales (incluyendo estructurales, nefromegalia y nefrocalcinosis) • Paladar hendido (raro) • Displasia del mesénquima placentario • Cardiomegalia • Cardiomiopatía (raro)
Menores
• Hipoglucemia neonatal • <i>Nevus flammeus</i> • Hipoplasia media facial, pliegues infraorbitarios marcados • Cardiopatía o defecto estructural cardíaco • Diastasis de rectos • Edad ósea avanzada • Perinatales — Prematurez — Polihidramnios



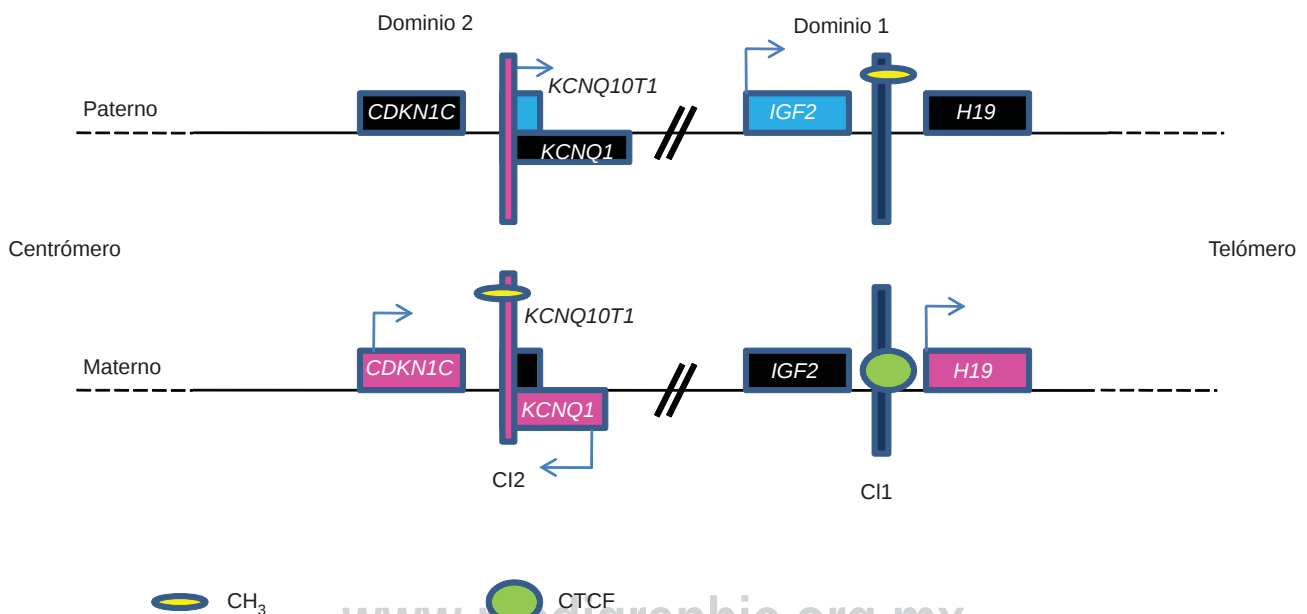
Figura 1.

Pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann. **A)** Muecas retroauriculares; **B)** macroglosia; **C)** hemihiperplasia.

durante la formación y maduración de los gametos. Estas marcas, una vez establecidas, se heredan mitóticamente y se mantienen a lo largo del desarrollo y crecimiento de un organismo, excepto en las células germinales primordiales, en las que se borran para dar lugar a una nueva impronta dependiente del sexo del individuo.⁹ Una característica de los genes improntados es que presentan expresión monoalélica. En la mayoría de los 25,000 genes del ser humano, se expresan tanto la copia o alelo heredado del padre como el de la madre; cuando hay impronta, sólo el gen proveniente del óvulo o el del espermatozoide se expresa, mientras que el otro permanece apagado o silenciado.

La metilación del ADN es un mecanismo epigenético clave en la impronta genómica. El establecimiento de regiones diferencialmente metiladas, ricas en dinucleótidos citosina-fosfato-guanina (CpG), genera cambios conformacionales en la cromatina que permiten o no la interacción con factores de transcripción, para promover el encendido (expresión) o apagado de genes.¹⁰

La región 11p15.5 contiene, al menos, 12 genes improntados. Se divide en dos dominios, regulados por un centro de control de la impronta (CI) con una región con un patrón de metilación diferente en el cromosoma paterno y materno. El dominio 1 (telomérico/distal) contiene dos genes improntados, el *IGF2* (*insulin-like growth factor 2*) expresado en el alelo paterno y el *H19* (*imprinted maternally expressed transcript*), que se transcribe en un ARN no codificante con expresión en el alelo materno; estos genes están regulados por el CI1.^{1,3} El dominio 2 (centromérico/proximal) contiene varios genes improntados, entre ellos el gen *CDKN1C* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1C*), que es un regulador negativo del ciclo celular, expresado en el alelo materno. El CI2 está localizado en una isla CpG en el intrón 10 del gen *KCNQ1* (*potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1*) con expresión del alelo materno.¹ En el alelo paterno se expresa *KCNQ1OT1* o *LIT1* (*KCNQ1 opposite strand/antisense transcript 1*), el cual es un transcrito antisentido de *KCNQ1*. En la Figura 2



CI1: control de impronta 1. CI2: control de impronta 2. CH₃: región metilada. CTCF: factor de transcripción C. Genes no expresados: negro. Genes con expresión del alelo paterno: azul. Genes con expresión del alelo materno: rosa. Las flechas indican la dirección de la transcripción del gen.

Figura 2. Se muestra parte de la región 11p15. En el alelo paterno se encuentra metilado el CI1, lo cual permite la expresión de *IGF2*. El CI2 está desmetilado con expresión del transcrito *KCNQ1OT1*. En el alelo materno CI1 interactúa con el factor CTCF permitiendo la expresión del transcrito *H19*; CI2 se encuentra metilado permitiendo la expresión de *KCNQ1*.

se muestra una parte de la región 11p15.5 y se señalan los principales genes que tienen expresión materna o paterna y el estado de metilación de los CI.^{1,11,12}

Una alteración en la impronta genómica conduce a la activación de un alelo que debería estar silente o al silenciamiento de un alelo que debería estar activo. Esto se relaciona con enfermedades y anomalías en el crecimiento y desarrollo.^{9,12,13} Los cambios en la impronta que causan SBW son variados. Incluyen cambios citogenéticos, como microduplicaciones del dominio 1 del alelo paterno (que corresponden al 1% de los casos de SBW, en particular los asociados a retraso mental), microdeleciones del dominio 2 en el alelo materno y rearrreglos cromosómicos balanceados en el cromosoma materno. Lo anterior conduce a alteraciones de sobrecrecimiento (por ganancia de función de genes promotores de crecimiento, como *IGF2*, o pérdida de función de reguladores negativos del crecimiento, como *CDKN1C*). Ciertas mutaciones heredadas en el alelo materno del gen *CDKN1C* dan como resultado de 5 a 10% de los casos esporádicos de SBW y se encuentran en aproximadamente 40-50% de los casos familiares. Hasta en 80% de los pacientes con SBW se presentan alteraciones epigenéticas del patrón de metilación. La hipometilación del alelo materno en el dominio 2 se encuentra en 50% de los individuos afectados;^{6,14} la hipermetilación del CI1 materno, en 5%; otras alteraciones en la metilación son generadas por microdeleciones o microduplicaciones en los CI.^{2,3,5,6,15-17}

Otro fenómeno que puede alterar la impronta y llevar a la expresión bialélica de los genes o a su falta de expresión, es la disomía uniparental (DUP). En esta situación, ambos cromosomas homólogos (pertenecientes al mismo par cromosómico) o ambos segmentos cromosómicos son heredados de un sólo progenitor.¹⁰ El 20% de los pacientes con SBW tienen disomía uniparental paterna de la región 11p15.⁴

El que los pacientes con SBW tengan alterada la región CI1 o CI2 tiene implicaciones clínicas importantes, ya que, por ejemplo, se ha referido que los casos de hemihiperplasia se asocian con alteraciones en el CI1,¹³ al igual que la presencia del tumor de Wilms, mientras que el onfalocelo es más frecuente cuando hay cambios en el CI2¹. Además, se deben tomar en cuenta, como antecedentes, las técnicas de reproducción asistida en los pacientes con SBW, ya que algunos estudios sugieren que, al parecer, existe una mayor incidencia de SBW con estas técnicas en

comparación con la población general, aunque se requiere de mayor investigación en estos casos.¹⁸

Considerando las alteraciones moleculares en la región 11p15.5 y su relación con diferentes enfermedades, así como la trascendencia que el diagnóstico molecular tiene en el pronóstico y asesoramiento genético de los pacientes, se propuso el protocolo “Implicaciones del patrón de metilación en la región 11p15.5 como mecanismo etiológico de la hemihiperplasia aislada” (HIM/2012/007). Como parte de los controles de este protocolo se estudiará, a nivel molecular, la región 11p15.5 en cinco pacientes con SBW. Por ello, fue necesaria la revisión del archivo clínico y el análisis de las características presentes en los pacientes con diagnóstico de SBW, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) durante los últimos seis años.

MÉTODOS

En el registro electrónico del archivo clínico del HIMFG se identificaron los pacientes con diagnóstico de “Síndromes de malformaciones congénitas con exceso de crecimiento precoz”, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD10), rubro Q873, en el que están incluidos aquellos pacientes con diagnóstico de SBW. El período de revisión fue de enero de 2007 a diciembre de 2012. Se eliminaron los pacientes que no cumplieron con los criterios diagnósticos para SBW. Las características clínicas de los pacientes con SBW se clasificaron de acuerdo con los criterios internacionales; se realizó una comparación de la población estudiada con respecto a lo que se ha publicado en la literatura. Para el protocolo de investigación (HIM/2010/007) se invitaron a participar a cinco pacientes. Se obtuvieron fotografías clínicas, previo consentimiento informado. Los hallazgos moleculares de estos pacientes serán reportados posteriormente en el contexto de los resultados del protocolo.

RESULTADOS

De la revisión de los expedientes del archivo clínico general del HIMFG se identificó un total de 29 pacientes registrados como “Síndromes de malformaciones congénitas con exceso de crecimiento precoz”. Se excluyeron cinco casos que no cumplieron con las características clínicas para el diagnóstico de certeza de SBW y los que presen-

taron otro diagnóstico clínico: cuatro pacientes con síndrome de Sotos (OMIM 117550) y uno con síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber (OMIM 149000). En esta revisión se incluyó un total de 19 casos que cumplían con las características clínicas de SBW (Figura 1), de los cuales 11 (58%) correspondieron al sexo masculino y 8 (42%) al femenino, en un rango de edad de 5 meses a 27 años con un promedio de 9.6 años y una mediana de 9 años (Cuadro 2). En diez pacientes se contaba con cariotipo con técnica de bandas GTG en sangre periférica, reportado como normal. Se identificó una familia con dos individuos afectados (primas hermanas).

DISCUSIÓN

En la cohorte de 19 pacientes con diagnóstico de SBW atendidos en el HIMFG en un período de 6 años, se observó predominio de pacientes de sexo masculino, de 58%

vs 42%. Esto concuerda con lo reportado por M. Cohen.⁷ Sólo uno de los casos (5.26%) correspondió a un embarazo gemelar, aparentemente monocigótico, discordante con una de las gemelas con SBW. Se ha reportado una mayor incidencia en individuos del sexo femenino en gemelos monocigotos que suelen ser discordantes.^{3,7,14} De acuerdo con las recomendaciones internacionales, a la gemela aparentemente sana se le hará seguimiento.

Se identificó un caso familiar de SBW con dos individuos con relación de primas hermanas (pacientes 4 y 6, Cuadro 2). Una de ellas (paciente 4) presentaba paladar hendido. Ambas madres eran aparentemente sanas. Dada la herencia materna y la asociación con paladar hendido, sería importante considerar la búsqueda de mutaciones en *CDKN1C* en esta familia.

En nuestra cohorte de pacientes se encontró prematuridad (33% vs 27% reportado en la literatura) (Cuadro 3), *nevus flameus* (47% vs 54%), macroglosia (89% vs

Cuadro 2. Características clínicas de la cohorte de pacientes estudiados

Número de caso y sexo	Edad	Nevo flameo facial	Pliegues infraorbitarios	Muecas en hélix	Hipoplasia medio facial	Macroglosia	Paladar hendido	Hernia umbilical	Diastasis de rectos	Onfalocele	Hemihiperplasia
Porcentaje reportado por M. Cohen. ⁷		54		63	85	97			80		14
1 M	1a 5m	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
2 M	4a 2m	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
3 M	15a	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-
4 F*	9a	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
5 F	19a 9m	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-
6 F*	11a	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-
7 M	8a 2m	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-
8 M	5a 3m	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
9 M	4a 5m	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
10 M	18a 9m	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-
11 F	15a	+	+	+	+	+	-	+	-	-	-
12 M	14a 4m	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+
13 F	11a 9m	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
14 M	14a 1m	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+
15 M	27a	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
16 F	2a	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+
17 M	3a 2m	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
18 F	1a	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+
19 F	5m	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Total		9	10	16	13	17	1	6	1	6	7
%		47.3	52.6	84.2	68.4	89	5.2	31.5	5.2	31.5	37
68.4 alteraciones abdominales											

M: masculino; F: femenino; a: años; m: meses. *Primas hermanas por línea materna.

Cuadro 3. Antecedentes perinatales

	Macrosomía	Peso al nacer	Polihidramnios	Prematurez	HG neonatal
1	+	4800 g	+	-	+
2	-	3200 g	+	-	-
3	+	5000 g	+	+	+
4	-	3400 g	-	-	-
5	-	3800 g	+	-	+
6	+	4300 g	-	-	-
7	+	3950 g	-	-	+
8	-	3300 g	-	+	-
9	-	2675 g	-	+	ND
10	+	4850 g	ND	-	ND
11	-	2200 g	-	+	-
12	+	4300 g	-	-	+
13	-	3200 g	-	+	+
14	ND	ND	-	ND	+
15	+	4650 g	-	-	+
16	-	3475 g	-	-	+
17	ND	ND	ND	-	-
18	+	5300	+	-	+
19	-	2485 g	-	+	+
	8/17 47%	Promedio 3758 g	5/17 29.4%	5/18 33.3%	11/17 61.1%

ND: No disponible. HG: Hipoglicemia

Cuadro 4. Alteraciones viscerales

	Visceromegalia intrabdominal	Citomegalia de corteza adrenal	Cardiomegalia	Cardiomiopatía	Anormalidades cardíacas estructurales	Anormalidades renales	Edad ósea avanzada	Neoplasias
1	+	-	-	-	-	+	-	-
2	+	-	-	-	-	-	+	-
3	+	-	-	-	-	-	+	-
4	-	-	-	-	-	-	+	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	+	-
8	-	-	-	-	-	-	+	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	+	-	-	-	-	+	-	-
11	+	-	-	-	-	-	ND	-
12	-	-	-	-	-	+	-	-
13	+	-	-	-	-	-	-	-
14	+	+	-	-	-	+	+	-
15	+	-	-	-	-	+	-	-
16	+	-	-	-	-	+	ND	-
17	-	-	ND	ND	ND	-	ND	-
18	+	-	ND	ND	ND	-	ND	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-
F	10/19	1/19	0/17	0/17	0/17	7/19	6/15	0/19
P	52.6%	5.3%	0%	0%	0%	36.8%	40%	0%

ND: No disponible; F: frecuencia; P: porcentaje

97%), hipoplasia medio facial (68% vs 85%) y hemihiperplasia (36.8% vs 14%)⁷ (Cuadro 2). Si bien, los defectos de pared abdominal es un dato clásico para el diagnóstico de SBW, se encontró con menor frecuencia (68%, mientras que lo reportado en la literatura es de 80%) (Cuadro 4).⁷

Es interesante que en este grupo de pacientes no se reportara incidencia de tumores. Particularmente, no se identificaron pacientes con tumor de Wilms. En todos los casos se ha realizado el seguimiento multidisciplinario, incluyendo USG abdominal y niveles de alfa fetoproteína. La presencia de tumores ha sido variable en diferentes series, con rango de 4 a 25%.^{1,5,7} El no haber identificado, hasta el momento, esta complicación, pudiera estar relacionado con el tamaño de nuestra serie y la edad de los pacientes, ya que la mayor incidencia de tumores se ha encontrado entre los 8 y 10 años de edad, y en nuestra serie siete pacientes son menores de 8 años, por lo que ameritan seguimiento estrecho.

Ningún paciente presentó cardiopatías o defectos estructurales cardiacos, en comparación con otros estudios en los que se han presentado frecuencias de 6.6 a 20%.^{3,7} Si bien, dos de los pacientes aún no han tenido valoraciones por cardiología, no cuentan con datos clínicos de sospecha. Sin embargo, debemos tomar en consideración que, aunque la cohorte corresponde a 6 años de experiencia, incluyó solamente 19 pacientes. Lo anterior puede implicar que la cohorte es pequeña para incluir todas las características de SBW, previamente reportadas.

De manera preliminar, se identificaron 19 pacientes atendidos en el HIMFG con SBW en los últimos 6 años. Hubo una ligera prevalencia de pacientes masculinos. La mayoría de los casos fueron esporádicos, y sólo se identificó un caso familiar con dos pacientes. Las características clínicas encontradas corresponden con los criterios mayores y menores para establecer el SBW. Llamó la atención que en esta cohorte no se han descrito neoplasias ni cardiopatías. Los pacientes con SBW requieren de un manejo multidisciplinario que debe incluir, entre otros, médico genetista, endocrinólogos, pediatras y cirujanos, además de la monitorización en la búsqueda de neoplasias que, a pesar de no haberse presentado en estos pacientes, tienen una frecuencia elevada a lo largo de la vida. Por este motivo la vigilancia debe ser estrecha, un compromiso de la familia y de la institución. Para poder

otorgar un asesoramiento genético integral, idealmente se debiera contar con un diagnóstico molecular, dada la heterogeneidad en la etiología del SBW.

Autor de correspondencia:

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso

Correo electrónico: vfmoran@himfg.edu.mx
veronicafabiolamoranbarroso@yahoo.com.mx

REFERENCIAS

1. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:343-354.
2. Weksberg R, Shuman C. Beckwith-Wiedemann Syndrome and Hemihiperplasia. En: Cassidy SB, Allison JE, eds. *Management of Genetic Syndromes*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2005. pp. 101-114.
3. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010;18:8-14.
4. Hennekam R, Allanson J, Krantz I. *Gorlin's Syndromes of the Head and Neck*. USA: Oxford University Press; 2010. pp. 471-475.
5. Shuman C, Beckwith JC, Smith AC, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann Syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, eds. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/>
6. Romanelli V, Meneses HN, Fernández L, Martínez-Glez V, Gracia-Bouthelier R, Fraga M, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and uniparental disomy 11p: fine mapping of the recombination breakpoints and evaluation of several techniques. *Eur J Hum Genet* 2011;19:416-421.
7. Cohen MM Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:287-304.
8. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1148-1159.
9. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. *Nat Rev Genet* 2009;10:295-304.
10. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:329-334.
11. Horsthemke B. Mechanisms of imprint dysregulation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:321-328.
12. Butler MG. Genomic imprinting disorders in humans: a mini-review. *J Assist Reprod Genet* 2009;26:477-486.
13. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. *Nat Rev Genet* 2007;8:286-298.
14. Niederhoffer KY, Peñaherrera M, Pugash D, Rupps R, Arbour L, Tessier F, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome in sibs discordant for IC2 methylation. *Am J Med Genet A* 2012;158A:1662-1669.
15. Boonen S, Hahnemann J, Mackay D, Tommerup N, Brøndum-Nielsen K, Tümer Z, et al. No evidence for pathogenic variants or maternal effect of ZFP57 as the cause of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2012;20: 119-121.

16. Chiesa N, De Crescenzo A, Mishra K, Perone L, Carella M, Palumbo O, et al. The KCNQ1OT1 imprinting control region and non-coding RNA: new properties derived from the study of Beckwith-Wiedemann syndrome and Silver-Russell syndrome cases. *Hum Mol Genet* 2012;21:10-25.
17. Sparago A, Russo S, Cerrato F, Ferraiuolo S, Castorina P, Selicorni A, et al. Mechanisms causing imprinting defects in familial Beckwith-Wiedemann syndrome with Wilms' tumour. *Hum Mol Genet* 2007;16:254-264.
18. Eroglu A, Layman LC. Role of ART in imprinting disorders. *Semin Reprod Med* 2012;30:92-104.

www.medigraphic.org.mx