

Nefromegalia en el síndrome de Beckwith-Wiedemann como factor de riesgo del tumor de Wilms

(Nephromegaly in the Beckwith-Wiedemann as a risk factor for Wilms tumor)

Eliéxer Urdaneta-Carruyo,* Richard Hernández Urdaneta,**
María Gabriela Jiménez Méndez,*** Deicy Carolina Flórez Acosta,***
Adriana Vanessa Urdaneta Contreras,**** Eliana Yulieth Godoy Briceño*****

RESUMEN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es una enfermedad congénita, caracterizada por: macrosomía, macroglosia, onfalocele o hernia umbilical e hipoglicemia hiperinsulinémica desde el nacimiento, y quienes lo padecen tienen mayor probabilidad de presentar tumores embrionarios en la infancia, fundamentalmente en hígado o riñón. Su etiopatogenia se debe a disregulación del imprinting de genes reguladores del crecimiento en el cromosoma 11p15. Cuando se asocia a hemihipertrofia, la incidencia de aparición de tumores es cuatro veces mayor y la presencia de nefromegalia persistente es factor de riesgo para la aparición de tumor de Wilms. El objetivo del presente trabajo es presentar una niña sana de cuatro años de edad con SBW, quien presenta hemihipertrofia y nefromegalia desde el nacimiento y recalcar la importancia que tiene para el pediatra, realizar el diagnóstico temprano de la enfermedad, a fin de detectar a tiempo la presencia de tumores, instaurar un tratamiento precoz, disminuir la morbi-mortalidad y mejorar el pronóstico para el niño.

Palabras clave: Macrosomía, macroglosia, onfalocele, hipoglicemia, hemihipertrofia, nefromegalia, tumor de Wilms.

SUMMARY

The Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is a congenital disease characterized by: macrosomia, macroglossia, omphalocele or umbilical hernia and hyperinsulinemic hypoglycemia at birth; and who sufferers have a higher probability of embryonal tumors in infancy, primarily in the liver or kidney. The pathogenesis is due to dysregulation of imprinted growth regulatory genes on chromosome 11p15. When associated with hemihypertrophy, the incidence of tumors is four times higher and the presence of persistent nephromegaly is a risk factor for the development of Wilms' tumor. The aim of this paper is to present a healthy girl of four years of age with BWS, who has hemihypertrophy and nephromegaly from birth and to stress the importance to the pediatrician, make early diagnosis of the disease to detect before time the presence of tumors, establish appropriate treatment, reducing morbidity and mortality and improve prognosis for the child.

Key words: Macrosomia, macroglossia, omphalocele, hypoglycemia, hemihypertrophy, nephromegaly, Wilms' tumor.

* Pediatra Nefrólogo, Doctor en Ciencias Médicas, Jefe de la Unidad de Nefrología Pediátrica y Metabolismo Mineral.

** Pediatra. Médico Residente de Postgrado en Nefrología Pediátrica.

*** Médico residente de Postgrado de Puericultura y Pediatría.

**** Médico interno. Laboratorio de Investigaciones Pediátricas.

***** Interno de Pregrado. Laboratorio de Investigaciones Pediátricas.

Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rmp>

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es una rara enfermedad congénita, genéticamente heterogénea, que se caracteriza por: macrosomía, macroglosia, onfalocele o hernia umbilical e hipoglicemia hiperinsulinémica desde el nacimiento. Los pacientes pueden también presentar: asimetría (hemihipertrofia) del cuerpo, visceromegalias, alteraciones auriculares y *nevus flammeus*; y además, mayor probabilidad de tener tumores embrionarios en la infancia.¹ El objetivo del presente trabajo es describir las particularidades clínicas de una

niña con este síndrome, que además presentó nefromegalia desde su nacimiento.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Niña de cuatro años de edad que ingresó al hospital en su primer mes de vida. Fue producto de la primera gesta de una mujer de 24 años, asmática, cuyo padre (de 26 años) dijo ser consumidor eventual de *Cannabis sativa* (marihuana). Como antecedentes personales, su peso al nacer fue de 4,420 g con longitud corporal de 45 cm; fascie dismórfica macrosómica con macroglosia y defecto de la pared abdominal (hernia umbilical) y *Nevus flammeus* (mancha de vino de oporto) en la región axilar derecha, por lo que se hace el diagnóstico presuntivo de SBW. Permaneció tres días en unidad de alto riesgo neonatal, por haber tenido dos episodios asintomáticos de hipoglicemia. Al mes de edad fue valorada por los médicos del Servicio de Genética que confirmaron el diagnóstico.

A su ingreso los médicos registraron: fontanelas amplias, facie abotagada, nariz corta con puente nasal deprimido y base ancha, punta bulbosa, *filtrum* largo y convexo, mejillas prominentes, labios delgados y macroglosia, *Nevus flammeus* en la región axilar derecha de forma oval y de 1 x 0.7 cm de tamaño; cardiopulmonar normal, abdomen blando sin visceromegalia, hernia umbilical, genitales con hipertrofia de labios mayores, *Genus varo* bilateral, leve hemihipertrofia izquierda de miembro inferior. El ecocardiograma reveló: foramen oval permeable y estenosis leve de rama derecha de la arteria pulmonar. Líquidos y electrolitos, equilibrio ácido-básico, pruebas funcionales renales y hepáticas, todas normales y la ultrasonografía renal evidenció nefromegalia bilateral con adecuada relación cortico-medular. Presentó dos episodios de hipoglicemia, por lo que los endocrinólogos iniciaron terapia con hidrocortisona a razón de 7 mg/kg/día hasta normalizar las cifras de glicemia, después continuó con la hidrocortisona a dosis de 3.5 mg/kg/día; aunado a medidas dietéticas por treinta días más.

A los dos años de edad, se le realizó manejo quirúrgico de la hernia umbilical y a los tres años se hizo corrección del *Genus varus* que tenía. A sus cuatro años la niña aún tiene nefromegalia bilateral, como en su primer mes de vida.

La ultrasonografía renal de control mostró ambos riñones de gran tamaño: la longitud del riñón derecho era de 86 x 38 mm y la del riñón izquierdo de 90 x 40 mm, hallazgos que fueron después confirmados por tomografía axial computada (Figura 1). En la actualidad la hemihipertrofia del lado izquierdo se ha hecho aún más evidente, con asimetría de los miembros inferiores.

La paciente era valorada clínicamente cada tres meses por personal de los Servicios de Cardiología, Oncología y Nefrología: estos dos últimos con objeto de detectar tempranamente la aparición de tumores en el hígado o riñón, pero hasta ahora ha permanecido asintomática, con pruebas funcionales renales y hepáticas normales.

DISCUSIÓN

El SBW fue descrito por primera vez por John Bruce Beckwith en 1963 al analizar una serie de casos de niños con macrosomía, macroglosia, onfalocele e hiperplasia renal, pancreática y adrenal.² Después, en 1964, Hans Rudolf Wiedemann informó tres casos en familiares con características similares, quienes además presentaban defectos del diafragma (hernia umbilical) e hipoglicemia sintomática, secundaria a la hiperplasia de células beta-pancreáticas.³

Ahora se sabe que esta enfermedad ocurre en uno de cada 13,700 niños nacidos vivos,⁴ con igual incidencia en varones y mujeres; además puede presentarse de manera completa o parcial.⁵ En cuanto a su etiopatogenia, se le considera, como origen, una alteración del *imprinting* de los genes reguladores del crecimiento localizados en el cromosoma 11p15.^{6,7}

En cuanto a los mecanismos moleculares en el SBW, éstos son complejos, ya que hay evidencia de la clara influencia de la impronta genómica en su desarrollo en

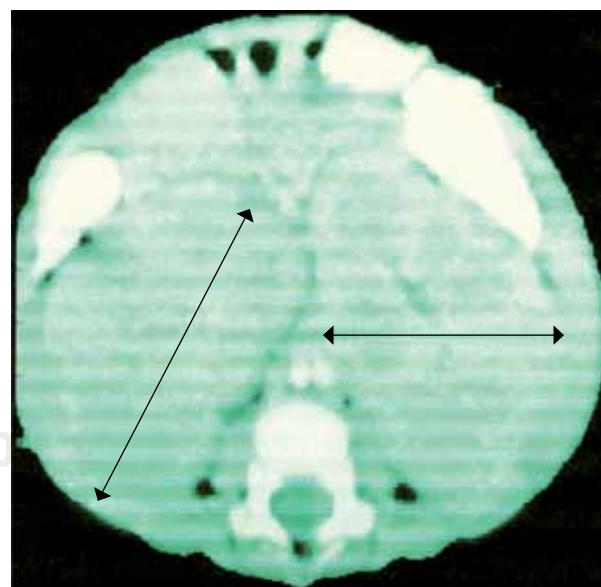


Figura 1. TAC (4x). Obsérvese el gran tamaño de ambos riñones, (señalado con flechas), evidenciado en sus diámetros anteroposterior y transversal.

las tres formas de transmisión: la esporádica, la familiar o la de anomalías cromosómicas.⁸ Por otro lado, se ha descrito que en la primera forma de transmisión no parece haber riesgo de recurrencia; para la segunda forma de transmisión hay un patrón autosómico dominante que puede tener penetrancia incompleta y expresividad variable. En ambos casos, no ocurren alteraciones citogenéticas pero en la última de ellas hay alteración en los patrones de metilación de los alelos en el cromosoma 11p15.5, de genes que regulan el crecimiento y la división celular, por lo que se pueden encontrar duplicaciones del cromosoma 11p15.5, inversiones del cromosoma 11p distal o translocaciones, lo que podría explicar el fenómeno de la pérdida de la impronta.^{7,8} Además, la quinta parte de los casos esporádicos de SBW pueden presentar disomía uniparental del cromosoma 11p15.5 así como otras alteraciones en la impronta de los genes localizados en este *locus* y que son considerados como genes paternos promotores del crecimiento o genes maternos que interfieren el crecimiento: de éstos, los más importantes son: el CDKN1C ó p57KIP2, H19, IGF2 y KVLQT1 (KCNQ1).^{8,9,11,12}

Los niños con SBW nacen con sobrepeso y el crecimiento pondoestatural se acelera durante la primera infancia.¹⁰ Su diagnóstico puede hacerse al nacimiento, por sus características clínicas en los niños de macrosomía, defectos de la pared abdominal (hernia umbilical, onfalocelo y/o diastasis de los rectos anteriores) y macroglosia.^{10,13} Cerca de la mitad de los casos tienen hipoglicemia neonatal, la que debe ser corregida de inmediato, a fin de prevenir secuelas neurológicas.¹⁴⁻¹⁶ Por otro lado, los niños con SBW tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias de estirpe embrionaria, a corto o a largo plazo, principalmente en el hígado o riñón, independientemente que el SBW se exprese total o parcialmente.^{17,18}

Hay algunos estudios que afirman que el SBW se asocia a hemihipertrofia y la incidencia de aparición de tumores en ellos es cuatro veces mayor, generalmente antes de los siete años. En cuanto a la mortalidad, ésta puede llegar a ser de 20%.¹⁹⁻²² En cuanto a las anomalías renales en el SBW éstas se encuentran asociadas con disomía uniparental 11p15.5.²³ Hay disrupción del *imprinting* genómico y/o mutaciones en uno o más genes codificados en la región 11p15.5, incluyendo CDKN1C (p57KIP2).²³ También se ha planteado la hipótesis de que las anomalías genotípicas y epigenotípicas de la región 11p15.5, que afectan CDKN1C, están asociadas a anomalías renales, principalmente a nefromegalia, a quistes renales y a anomalías en el sistema colector como: hidronefrosis, reflujo vesico-ureteral, doble sistema colector y alteraciones caliceales.^{23,24}

Ahora bien, el riesgo de los pacientes con SBW para padecer el tumor de Wilms es mayor en aquellos que simultáneamente tienen hemihiperplasia y nefromegalia;^{25,26} características observadas en este caso desde el mes de edad. Es por eso que los pacientes con SBW deben ser estudiados con ultrasonido renal cada tres meses, hasta los diez años de edad; de esta manera es posible descubrir tempranamente tumores abdominales. También se debe hacer estudio de alfafetoproteína sérica, hasta los tres años de edad y de forma periódica la alfafetoproteína sérica, ya que cifras altas de ésta inducen a pensar en la presencia de tumor hepático.²⁷⁻²⁹

De aquí la importancia de hacer en todo niño recién nacido el diagnóstico temprano y acertado del SBW^{1,30} con la finalidad de detectar de manera precoz, cualquier tumor que pueda tener al nacimiento³¹ o a mediano plazo,³² pues de esta manera es posible reducir las complicaciones y la mortalidad por retardo en el tratamiento oncológico agresivo y mejorar en lo posible, el pronóstico de estos niños.

Referencias

1. Spivey PS, Bradshaw WT. Recognition and management of the infant with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Adv Neonatal Care* 2009; 9(6): 279-84.
2. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and leydig-cell hyperplasia: another syndrome? *Personal communication. Annual Meeting of Western Society for Pediatric Research*. Los Angeles, CA, 1963.
3. Wiedemann HR. Complexe malformation familiale avec hernie ombilicale et macroglossie: Un «syndrome nouveau»? *J Genet Hum* 1964; 13: 223.
4. Rimell FL, Shapiro AM, Shoemaker DL, Kenna MA. Head and neck manifestations on Beckwith-Wiedemann syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113: 262-5.
5. Chan KC, Cheung WK, Chen YC. Incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: Report of a case. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 813-5.
6. Li M, Squire JA, Weksberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79: 253-9.
7. 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.
8. Wairizi M, Patil SR, Hanson JW, Burtley JA. Abnormality of chromosome 11 in patients with features of Wiedemann-Beckwith syndrome. *J Pediatr* 1983; 102: 873-6.
9. Niemitz EL, DeBaun MR, Fallon J, Murakami K, Kugo H, Oshimura M, Fenberg AP. Microdeletion of LIT1 in familial Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 844-9.
10. Quijada Z, Salas A, Paoli M, Zerpa Y, Gordon O. Manifestaciones clínicas y paraclínicas en el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Caso clínico. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2006; 4(2): 34-38.
11. Li M, Squire JA, Weksberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79: 253-9.
12. Cooper WNI. Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1025-32.

13. Carro E, Fernández L. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Presentación de un caso. *Rev Cubana Pediatr* 2005; 77: 3-4.
14. Hussain K, Cosgrove KE, Shepherd RM, Luharia A, Smith VV, Kassem S, Gregory JW, Sivaprasadarao A, Chirstesen HT, Jacobsen BB, Brusgaard K, Glaser B, Maher EA, Lindley KJ, Hindmarsh P, Datani M, Dunne MJ. Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic b-cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4376-82.
15. Munns C, Batch J. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 84: 67-9.
16. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay-Debeney P, Brunelle F, Otonkoski T, Thornton P, Lindley KJ. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82(2): F98-F107.
17. Sotelo-Ávila C, González-Crussi F, Fowler JW. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: Their oncogenic potential. *J Pediatr* 1980; 96: 47.
18. Pardo VM, Prieto M, Galbe M, García A. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Factor de riesgo para el desarrollo de tumores. A propósito de un caso. *Bol Pediatr* 2001; 41: 41-4.
19. Wiedemann HR. Tumours and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 129.
20. Zarate YA, Mena R, Martin LJ, Steele P, Tinkle BT, Hopkin RJ. Experience with hemihyperplasia and Beckwith-Wiedemann syndrome surveillance protocol. *Am J Med Genet* 2009; 149A(8): 1691-7.
21. Arroyo-Carrera I, Martínez-Frías ML, Egüés-Jimeno J, García-Martínez MJ, Sánchez CEC, Bermejo-Sánchez E. Síndrome de Wiedemann-Beckwith: análisis clínico-epidemiológico de una serie de casos en España. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 161-5.
22. Elliot M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56: 366-73.
23. Goldman M, Smith A, Shuman C, Caloseriu O, Weil C, Steele L, Ray P, Sadowski P, Squire J, Weksberg R, Rosenblum N. Renal abnormalities in Beckwith-Wiedemann syndrome: are associated with 11p15.5, uniparental disomy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2077-84.
24. Choyke PL, Siegel MJ, Oz O, Sotelo-Avila C, DeBraun MR. Non-malignant renal disease in pediatric patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Radiol* 1998; 171: 773-7.
25. DeBaun MR, Siegel MJ, Choyke PL. Nephromegaly in infancy and early childhood: a risk factor for Wilms tumour in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 1998; 132: 401-4.
26. Porteus MH, Narkool P, Neuberg D, Guthrie K, Breslow N, Green DM, Diller L. Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2026-31.
27. Cajaiba MM, Sarita-Reyes C, Zambrano E, Reyes-Múgica M. Mesenchymal hamartoma of the liver associated with features of Beckwith-Wiedemann syndrome and high serum alpha-fetoprotein levels. *Pediatr Dev Pathol* 2007; 10(3): 233-8.
28. Teh SH, Ong GB. Early presentation of right adrenal mass, hepatoblastoma and hepatic cavernous haemangioma in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Med J Malaysia* 2007; 62(4): 345-6.
29. Fukuzawa R, Hata J, Hayashi Y, Ikeda H, Reeve AE. Beckwith-Wiedemann syndrome-associated hepatoblastoma: with signal activation occurs later in tumorigenesis in patients with 11p15.5 uniparental disomy. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6(4): 299-306.
30. Lapunzina-Badía P, del Campo-Casanelles M, Delicado-Navarro A, Fernández-Toral J, García-Alix A, García-Guereta L, Pérez-Jurado LA, Ramos-Fuentes FJ, Sánchez-Díaz A, Urioste-Azcorra M. Guía clínica para el seguimiento de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64(3): 252-9.
31. Sorrentino S, Conte M, Nozza P, Granata C, Capra V, Avanzini S, Garaventa A. Simultaneous occurrence of pancreatoblastoma and neuroblastoma in a newborn with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(5): e207-9.
32. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from the Beckwith-Wiedemann syndrome registry. *J Pediatr* 1998; 132(3 Pt 1): 398-400.

Correspondencia:

Dr. Eliéxer Urdaneta-Carruyo
Unidad de Nefrología Pediátrica
y Metabolismo Mineral
Hospital Universitario de Los Andes
Avenida 16 de Septiembre,
Mérida 5101-Venezuela
Teléfonos/fax: 58-274-2403232/2403225
Correo electrónico: elixeru@gmail.com