

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS EN EL SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN. Caso clínico

Zaira Quijada¹, Alba Salas¹, Mariela Paoli¹, Yajaira Zerpa¹, Oswaldo Gordon²

¹Unidad de Endocrinología; ²Unidad de Cirugía Pediátrica; IAHULA-ULA. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Reportar el caso clínico de un recién nacido con Síndrome de Beckwith-Wiedemann, patología poco frecuente asociada a hipoglicemia, cuya incidencia es de 1 en 14.000 nacimientos.

Caso clínico: Recién nacido masculino de término, con peso de 3000 grs y talla de 47,5 cm, adecuados para su edad gestacional, quien ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales por depresión neonatal moderada, onfalocele, riesgo de infección neonatal por ruptura prematura de membranas ovulares de 56 horas de evolución e infección urinaria materna activa. Se realizó corrección de onfalocele el mismo día del nacimiento y ante el hallazgo clínico concomitante de macroglosia se plantea el diagnóstico de Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Al quinto día de vida presentó hipoglicemias severas, menores de 25 mg/dL, gases arteriales y electrolitos séricos normales, niveles variables de insulina, hematología completa y otros criterios compatibles con sepsis neonatal. Perfil tiroideo y cortisol sérico normales. Ultrasonido abdominal reportó hepatomegalia a expensas de lóbulo izquierdo. Se inició tratamiento con aporte EV de dextrosa entre 6,4 a 8 mg/kg/min, persistiendo con hipoglicemias, por lo cual se adicionó hidrocortisona a una dosis de 7,5 mg/kg/día, mejorando el control glicémico. A los 26 días aparece hernia inguinoescrotal izquierda, corrigiéndose quirúrgicamente. Al lograr estabilización en niveles de glicemia se decide alta con hidrocortisona vía oral a 3,5 mg/kg/día. Es valorado por genética quienes confirman el diagnóstico. Actualmente tiene 6 meses de edad, se ha mantenido euglicémico, entre 70 y 90 mg/dL, y resto de la paraclínica normal. Se indicó esquema de retirada de glucocorticoides con control diario de glicemia capilar, para vigilar episodios de hipoglicemias.

Conclusiones: El Síndrome de Beckwith-Wiedemann suele identificarse al nacer por la presencia de macrosomía, macroglosia y defectos de la pared abdominal. Cerca del 50% de los niños pueden presentar hipoglicemia hiperinsulinémica, moderada y transitoria, así como desarrollar procesos neoplásicos a mediano y largo plazo. El tratamiento eficaz de la hipoglicemia previene el retraso psicomotor.

Palabras clave: Síndrome de Beckwith-Wiedemann, onfalocele, hipoglicemia, macroglosia

ABSTRACT

Objective: to report a clinical case of a new born with the Beckwith-Wiedmann syndrome, which is a rare pathology (1 out of 14,000 births) associated with hypoglycemia.

Clinical case: A male newborn of full term, with a birth weight of 3000 gr and a size of 47.5 cm, appropriate for his gestational stage, who was admitted to the neonatal care unit with moderate neonatal depression, onfalocele and at risk of infection due to premature rupture of the ovular membranes of 56 hour of evolution and an active urinary track infection of the mother. The correction of the onfalocele was made the same day of his birth, and according with the clinical finding of macroglosia, the Beckwith-Wiedmann syndrome was established. At the fifth day of life he presented severe hypoglycemia, with levels of glycemia below of 25 mg/dL, variable levels of insulin, complete hematology and other parameters compatible with neonatal sepsis; arterial gases, plasmatic electrolytes, thyroid hormones and plasmatic cortisol levels were normal. Abdominal ultrasound showed hepatomegaly mostly on the left lobe. Treatment was started with an IV solution of dextrose between 6.4 to 8 mg/kg/min, with persistent hypoglycemia; at this point hydrocortisone was added at a dose of 7.5mg/kg/day, improving the glycemia levels. After 26 days of his birth, an inguinoescrotal hernia to the left was found which was removed surgically. After achieving normal glycemia levels we decided the patient should be released with treatment with hydrocortisone at a dose of 3.5 mg/kg/day. He was evaluated by genetics who confirmed the original diagnostic. At present, he is six months old, has maintained normal glyce-

Artículo recibido en: Marzo 2006. Aceptado para publicación en: Mayo 2006.

Dirigir correspondencia a: Zaira Quijada. zairabcutric@latinmail.com.

mia with levels between 70 and 90 mg/dL, and the rest of the clinical and laboratory parameters are normal. We indicated the progressive suspension of the glucocorticoids with daily control of capillary glycemia, to check possible episodes of hypoglycemia.

Conclusions: Beckwith-Wiedemann syndrome is usually identified at birth due to the presence of macrosomia, macroglosia and defects of the abdominal linings. Close to 50% of the infants can present transitory and moderate hypoglycemia with hyperinsulinism, and also can develop neoplastic tumors in middle and long terms. The adequate treatment of hypoglycemia can prevent definitive damage of the psychomotor system.

Key words: Beckwith-Wiedemann Syndrome, onfalocele, hypoglycemia, macroglasia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) se caracteriza por un sobrecrecimiento congénito, clínica y genéticamente heterogéneo¹. Fue descrito por primera vez en 1963 por Beckwith en autopsias de infantes con la asociación de macroglosia, hiperplasia renal, pancreática y adrenal, onfalocele y macrosomía²⁻⁵. Posteriormente, en 1964 Wiedemann reportó tres casos con lesiones similares, aunado a defectos del diafragma (hernia umbilical) e hipoglicemia sintomática secundaria a hiperplasia de las células beta pancreáticas⁶. Los niños con SBW presentan peso elevado al nacimiento y crecimiento acelerado durante la primera infancia⁷.

La frecuencia del SBW es de 1 por 13.700 nacimientos⁸ y puede dividirse en formas completas e incompletas⁹. Es un desorden complejo, multigénico, causado por la disregulación del *imprinting* de los genes reguladores del crecimiento en el cromosoma 11p15¹⁰. Tres genes han sido implicados en la patogénesis del SBW: IGF2, H19 y p57kip2¹¹, aunque la mayoría de los casos son esporádicos y presentan cariotipo normal¹¹. La incidencia de hipoglicemia hiperinsulinémica en niños con SBW esté cerca del 50%⁶. En la mayoría de los casos esta hipoglicemia es transitoria, pudiendo ser asintomática y resolverse en los primeros días de vida. En cerca del 5% de los casos es permanente y se extiende al período neonatal tardío, requiriendo alimentación continua, terapia médica y en casos raros, pancreatectomía parcial^{12,13}. En este grupo de niños, la hipoglicemia puede ser severa, causando daño cerebral significativo e incluso la muerte¹⁴. Los niños con SBW presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores de estirpe embrionaria, cerca del 75% de los casos, independientemente de que el síndrome se exprese de una forma total o parcial¹¹.

Se presenta el caso de un recién nacido (RN) con SBW quien presentó hipoglicemia transitoria.

CASO CLINICO

Recién nacido masculino de término, con peso de 3.000 grs y talla de 47,5 cm, adecuados para su edad gestacional, quien ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales por depresión neonatal

moderada, onfalocele, riesgo de infección neonatal por ruptura prematura de membranas ovulares de 56 horas de evolución e infección urinaria materna activa. Al examen físico presentó: piel apergaminada, cabeza irregular, cabalgamiento óseo, fontanela anterior amplia, de 5 x 6 cm, nevus flammeus en glabella, macroglosia (Figura 1), cianosis peribucal, tórax hipoexpansible, retracción xifoidea, murmullo vesicular audible con roncus abundantes. En abdomen se observó tumoración en región umbilical de 6x6

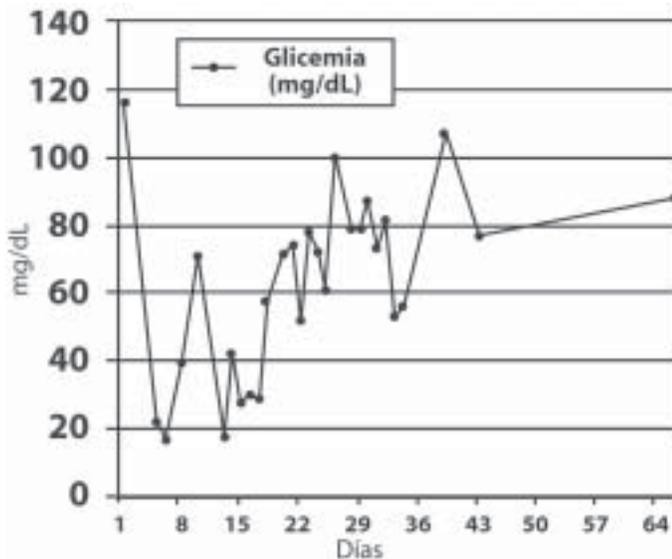


Figura 1. Nevus flammeus y macroglosia.

cm aproximadamente, con elementos vasculares, gelatinosa; Genitales externos masculinos con hidrocele bilateral, eritema en escroto, ambos testículos palpables en bolsas escrotales. Neurológico: irritable. Se realizó corrección de onfalocele el mismo día del nacimiento y ante el hallazgo clínico concomitante de macroglosia se plantea el diagnóstico de Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Al quinto día de vida presentó hipoglicemias severas, menores de 25 mg/dL, gases arteriales y electrolitos séricos normales, niveles variables de insulina, hematología completa y otros criterios compatibles con sepsis neonatal (Tabla I y Fig. 2).

Tabla I. Resultados de Laboratorio

Hematología		Perfil Hormonal	
Leuc:	33400/mm ³	Cortisol:	17,5 ug/dl
Linf:	80,3 %	T4L:	1,14 ng/ml
Neut:	11,7 %	TSH:	1,52 uUI/ml
Mon:	3,3%	Insulina:	1,27 µUI/ml
Hb:	20,4 g/dl	Insulina:	380 µUI/ml
Hto:	61 %	Insulina:	2,5 µUI/mL
Plt:	59000		

**Figura 2. Niveles promedio de glicemia capilar (mg/dL), obtenidos a lo largo de 64 días de vida.**

Perfil tiroideo y cortisol sérico normales. El ultrasonido abdominal reportó hepatomegalia a expensas de lóbulo izquierdo. Se aumentó el aporte EV de dextrosa de 6,4 a 8 mg/kg/min, persistiendo con hipoglicemias, por lo cual a los catorce días de vida se adicionó hidrocortisona a una dosis de 7,5 mg/kg/día, mejorando el control glicémico. A los 26 días aparece hernia inguinoescrotal izquierda, corrigiéndose quirúrgicamente. Al lograr estabilización en niveles de glicemia se decide su alta con hidrocortisona vía oral a 3,5 mg/kg/día. Es valorado por genética quienes confirman el diagnóstico ante examen físico con las siguientes características: fascie abotagada de aspecto peculiar, nariz corta, de puente y raíz anchos y deprimidos, punta bulbosa, filtrum largo y convexo, boca de labios finos, paladar ojival y macroglosia, pabellones auriculares con surco en la región posterior, abdomen globuloso. Fue revalorado a los 3 meses de edad, cuando se evidenció hemihipertrofia izquierda con asimetría de miembros inferiores, bolsas escrotales aumentadas de tamaño y con euglicemia, valores entre 70 y 90

mg/dL de glicemia. Se indicó esquema de retirada de glucocorticoides con control diario de glicemia capilar, para vigilar episodios de hipoglicemia. Ultrasonido abdominal y transfontanelar sin alteraciones. Actualmente tiene 6 meses de edad, con peso y talla acorde a su edad, presentó resolución espontánea del hidrocele visualizándose criptorquidia bilateral; controles de glicemias capilares entre 78-101 mg/dL, glicemia en ayunas por laboratorio de 83 mg/dL e insulinemia de 2,5 UI/mL, hCG y perfil tiroideo normal. Se solicitó ultrasonido abdominal de control.

DISCUSIÓN

El síndrome de Becwith-Wiedemann es una patología poco frecuente, caracterizada por sobrecrecimiento asociado a defectos congénitos, hipoglicemia hiperinsulinémica al nacimiento y riesgo para desarrollar tumores embrionarios en la infancia. En el aspecto genético de este síndrome, se han descrito tres formas de herencia, a saber: la esporádica, la familiar y las alteraciones cromosómicas¹⁵. Para la primera forma de herencia no se ha establecido riesgo de recurrencia, para la segunda se ha descrito un patrón autosómico dominante que puede presentar penetrancia incompleta y expresividad variable. En los dos primeros casos no hay alteraciones citogenéticas a diferencia de la última en la que se pueden encontrar duplicaciones del cromosoma 11p15.5, inversiones en el 11p distal, o translocaciones balanceadas que rompen esta región. El 20% de los casos esporádicos presentan disomía uniparental del cromosoma 11p15.5 y otras alteraciones en la impronta de los genes localizados en este locus que participan en este síndrome y han sido caracterizados bien como genes paternos promotores de crecimiento o genes maternos que suprimen el crecimiento, los más importantes son el CDKN1C o p57^{KIP2}, H19, IGF2 y KVLQT1 (KCNQ1). El diagnóstico genético podría establecerse en el caso de las alteraciones cromosómicas mediante el estudio citogenético, sin embargo, este contribuye al diagnóstico en solo el 20% de los casos y también se ha descrito la reacción en cadena de la polimerasa de los loci polimórficos de 11p15.5 para detectar alteraciones a este nivel¹⁶. En nuestro caso, no se pudo realizar estudio citogenético.

El síndrome de Becwith-Wiedemann puede detectarse en el período prenatal, con la existencia de fetos grandes para su edad gestacional, polihidramnios y placentomegalia. Tras el nacimiento, las manifestaciones clínicas son muy diversas¹¹. Elliot y cols. han establecido criterios

diagnósticos que a su vez han clasificado en mayores y menores; dentro de los criterios mayores mencionan la macroglosia, los defectos de la pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical, diastasis de los rectos abdominales) y peso prenatal y/o postnatal superior al percentil 90; dentro de los criterios menores incluyen los signos auriculares característicos, nevus flammeus facial, hipoglicemia, nefromegalia y hemihipertrofia. El diagnóstico se plantea con la asociación de los tres criterios mayores o dos criterios mayores y tres menores. En nuestro caso, se diagnosticó al momento del nacimiento por la asociación de onfalocele, macroglosia y nevus flammeus, siendo los dos primeros criterios mayores. Posteriormente presentó hipoglicemia neonatal y foseas en orejas, confirmando el diagnóstico. También es de hacer notar que en consultas sucesivas se evidenció hemihipertrofia en el paciente, manifestación que se hace más marcada con el crecimiento del niño. No ha presentado valores antropométricos por encima de los percentiles correspondientes para su edad.

La importancia del diagnóstico precoz de este síndrome reside en que puede prevenirse la hipoglicemia al nacimiento que pudiera tener repercusiones graves sobre la vida y el desarrollo neurológico del paciente, así como la necesidad de establecer seguimiento para detectar los tumores de desarrollo en la infancia descritos para esta patología. (nefroblastoma, hepatoblastoma, carcinoma adrenocortical)^{11,17}.

La hipoglicemia que se presenta hasta en un 50% de los casos, se relaciona con hiperplasia de los islotes de Langerhans del páncreas¹. Hussain y cols. reportaron un caso de SBW donde se evidenció la presencia de mosaico para disomía uniparental paterna del cromosoma 11p15, donde la persistencia del hiperinsulinismo estuvo asociada a pérdida de la función de los canales de K-ATP de las células β pancreáticas¹.

En la mayoría de los casos, la hipoglicemia puede ser transitoria e incluso asintomática y resolverse en los primeros días de vida, sin embargo en el 5% de los casos puede persistir y extenderse hasta después del período neonatal, requiriendo alimentación continua y tratamiento médico como diazóxido, octreotide, glucagón, adrenalina e hidrocortisona; en raras ocasiones puede requerirse la pancreatectomía parcial^{12,13,18} con resultados satisfactorios y disminución de la respuesta aguda de la insulina al estímulo con leucina y la prueba con glucosa, asociado con la reducción de la masa pancreática¹⁸. En el caso clínico descrito, la hipoglicemia fue de inicio temprano (cinco días de vida) requiriendo

tratamiento con dextrosa endovenosa y alimentación continua; a pesar de ello, continuó con hipoglicemia, por lo que fue necesario la asociación de glucocorticoides para su manejo, con respuesta satisfactoria siendo egresado con el tratamiento esteroideo. En valoraciones sucesivas se evidencia euglicemia, y se inicia suspensión progresiva de la hidrocortisona con controles rigurosos de glicemias capilares. Actualmente se mantiene euglicémico sin medicación. Se concluye que se trató de una hipoglicemia transitoria.

El riesgo de tumores está incrementado cuatro veces en pacientes con hemihipertrofia o nefromegalia y aparecen en el abdomen en el 95% de los casos y antes de los cuatro años de vida^{19,20}. En estos pacientes el tumor de Wilms representa el 50% de los tumores, el hepatoblastoma es el segundo tumor en frecuencia²¹. Otros tumores relacionados con SBW son el neuroblastoma, el carcinoma adrenocortical y el rhabdomyosarcoma¹¹. La mayoría de los tumores son eventualmente susceptibles de ser diagnosticados con marcadores bioquímicos y/o ecografía, por lo que el seguimiento de estos niños es importante para realizar un diagnóstico precoz disminuyendo así su mortalidad, secuelas y complicaciones^{11,19,20}. En nuestro paciente se han realizado controles ecográficos y marcadores bioquímicos cada tres meses sin evidencia de neoplasias hasta la actualidad.

Se han descrito diferentes recomendaciones para el seguimiento, las cuales muchas veces dependen de la edad del paciente. En cada consulta, se debe realizar en este paciente, valoración antropométrica y examen físico detallado, incluyendo palpación abdominal cuidadosa. Igualmente, debe cumplirse un seguimiento riguroso y seriado de la glicemia en el primer año de vida, determinación de alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana y ecografía abdominal trimestralmente y estudios de neuroimagen cada dos años.

CONCLUSIÓN

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann suele identificarse al nacer por la presencia de macrosomía, macroglosia y defectos de la pared abdominal. Cerca del 50% de los niños pueden presentar hipoglicemia hiperinsulinémica, moderada y transitoria, así como desarrollar procesos neoplásicos a mediano y largo plazo. El tratamiento eficaz de la hipoglicemia previene el retraso psicomotor, y debe realizarse seguimiento riguroso con marcadores bioquímicos y estudios ecográficos para diagnosticar tempranamente posibles neoplasias y así, disminuir la mortalidad, secuelas y complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. 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, Dattani 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; 90:4376-4382.
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 1965.
3. Menard RM, Delaire J, Schendel SA. Treatment of the craniofacial complications of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:27-31.
4. Arias J. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Un caso en el Instituto Materno Perinatal. Congreso Nacional de Pediatría. Per 1998.
5. Wiedemann-Grosse-Dibbern. An atlas of characteristic syndromes. A visual Aid to Diagnosis. 2da. Edición English Language, Wolfe Medical Publications Ltd. England 1985.
6. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet* 1994; 46:168-174.
7. Lapunzina P, Casanelles M, Delicado A, Fernandez J, García A, García L, Pérez L, Ramos F, Sanchez A, Urioste M. Guía clínica para el seguimiento de pacientes con síndromes de Becwith-Wiedemann. *An Pediatr Barc* 2006; 64:252-259.
8. Rimell FL, Shapiro AM, Shoemaker DL, Kenna MA. Head and neck manifestations on Beckwith-Wiedemann syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113:262-265.
9. Chan KC, Cheung WK, Chen YC. Incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: Report of a case. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 813-815.
10. Li M, Squire JA, Weksberg R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79:253-259.
11. Pardo de la Vega R, Prieta MS, Galbe M, Antuña MJ. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: factor de riesgo para el desarrollo de tumores. A propósito de un caso. *Bol Pediatr* 2001; 41:41-44.
12. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann. *Semin Perinatol* 2000; 24:164-171.
13. Munns CF, Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED* 2001; 84:F67-F69.
14. Fukuzawa R, Umezawa A, Morikawa Y, Kim KC, Nagai T, Hata J. Nesidioblastosis and mixed hamartoma of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome: case study including analysis of H19 methylation and insulin-like growth factor 2 genotyping and imprinting. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4:381-390.
15. 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;75:844-849.
16. Ranzini AC, Day-Salvatore D, Turner T, Smulian JC, Vintzileos AM. Intrauterine growth and Ultrasound findings in fetuses with Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 89:538-542.
17. Olivo Y, Flores N. Síndrome de Becwith-Wiedeman: A propósito de un caso reportado en el servicio de neonatología del Hospital de Apoyo San José del Callao. Disponible en: <http://www.fihu.diagnóstico.org.pe/revista/numeros/2002/marabr02/76-79.him/>. Accesado: 20-05-06. *Revista diagnóstico* 2002; 41:76-79
18. Roe TF, Kershner AK, Weitzman JJ, Madrigal LS. Beckwith's syndrome with extreme organ hyperplasia. *Pediatrics* 1973; 52:372-381
19. Clericuzio CL, Chen E, McNeil DE, O'Connor T, Zackai EH, Mecdne L, Tomlinson G, DeBaun M. Serum alpha-fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Bectwith-Wiedemann syndrome or isolated hemihyperplasia. *J Pediatric* 2003;143:270-272
20. Smith PJ, Sullivan M, Algar E, Shapiro DN. Analysis of paediatric tomour types associated with hemihyperplasia in childhood. *J Clin Paediatr Child Health* 1994;30:515-517
21. David Malkin. Cancer of childhood: molecular biology of childhood cancers. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Cancer. Principles and practices of oncology. 5ª Ed. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1997;2089