

CASOS CLÍNICOS

## Síndrome de Beckwith-Wiedemann

### Beckwith-Wiedemann syndrome

Diego López<sup>1</sup>, Inés André<sup>2</sup>, Silvia Koziol<sup>3</sup>, María Agustina Acosta<sup>4</sup> y Mariela Álvarez<sup>5</sup>

#### RESUMEN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es un trastorno genético complejo e infrecuente, asociado a cambios en el cromosoma 11p15, caracterizado por sobrecrecimiento, defectos de la pared abdominal, macroglosia, hipoglucemia neonatal y predisposición a la producción de tumores embrionarios. Su diagnóstico sigue diferentes criterios clínicos o paraclínicos, y es fundamental su detección precoz debido al riesgo de complicaciones, entre las que se destaca el aumento de la

incidencia de diferentes tumores. Se presenta el caso de una lactante de 6 meses, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, a la que se le diagnosticó precozmente el SBW y se le realizó un seguimiento estrecho.

**Palabras clave:** síndrome de Beckwith-Wiedemann, sobrecrecimiento, genodermatosis, cáncer infantil.

Dermatol. Argent. 2022; 28(4): 186-188

#### ABSTRACT

*Beckwith-Wiedemann syndrome is a complex and infrequent genetic disorder associated with chromosome 11p15 changes characterized by overgrowth, abdominal wall defects, macroglossia, neonatal hypoglycemia and predisposition to embryonal tumors. It is diagnosed following different clinical and para-clinical diagnostic criteria and its early diagnosis is essential due to the risk of complications, highlighting the increased incidence of different tumors. We present the case of a 6-month-old girl,*

*with no personal nor family history of significance, in whom Beckwith-Wiedemann syndrome diagnosis was made and a close follow-up was undertaken.*

**Key words:** Beckwith-Wiedemann syndrome, overgrowth, genodermatoses, childhood cancer.

Dermatol. Argent. 2022; 28(4): 186-188

<sup>1</sup> Residente de Dermatología. Cátedra de Dermatología

<sup>2</sup> Residente de Pediatría. Clínica Pediátrica C

<sup>3</sup> Pediatra. Asistente de Clínica Pediátrica C

<sup>4</sup> Dermatóloga, Unidad de Dermatología Pediátrica. Exasistente, Cátedra de Dermatología

<sup>5</sup> Dermatóloga. Directora de la Unidad de Dermatología Pediátrica. Exprofesora Adjunta, Cátedra de Dermatología, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar, Montevideo, Uruguay

Contacto del autor: Diego López

E-mail: diegolodamar@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 17/1/2022

Fecha de trabajo aceptado: 5/12/2022

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

#### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una niña, producto de una primera gestación, con un embarazo bien controlado y sin complicaciones, con buen crecimiento y desarrollo, sin antecedentes familiares ni patología perinatal para destacar. A los 6 meses de vida asistió a la consulta y en el examen físico se evidenció macroglosia (que presentaba desde el nacimiento), una mancha asalmonada localizada en la frente, la glabella y la nariz (Foto 1), y diástasis de los músculos rectos. Se destacaba el sobrecrecimiento del miembro inferior derecho con respec-

to al izquierdo (circunferencia del derecho de 25 cm y del izquierdo 23 cm), el cual fue progresivo desde el nacimiento (Foto 2). Debido a esto se planteó el diagnóstico de un síndrome de sobrecrecimiento. Se solicitó una ecografía Doppler vascular arterial y venosa de ambos miembros inferiores, que no evidenció alteraciones. La radiografía de los miembros inferiores reveló una longitud del fémur y de la tibia del lado derecho mayor que la de los contralaterales (Foto 3), lo que confirmó el sobrecrecimiento óseo.

Dada la presencia de un síndrome de sobrecrecimiento asociado a mancha salmón y macroglosia, arribamos al diagnóstico clínico de síndrome de Beckwith-Wiedemann clásico.

Con ese diagnóstico se solicitó una ecografía abdominal, cuyo resultado fue normal. En el ecocardiograma se observó una pequeña comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*, que el cardiólogo no consideró de relevancia clínica. Se solicitó una valoración por los servicios de Otorrinolaringología y Traumatología, los cuales tomaron una conducta expectante. Se programó un seguimiento trimestral para realizar ecografías abdominales y renales seriadas por la posibilidad de aparición de tumores en la evolución. No contamos con el estudio genético.

### COMENTARIOS

El SBW es un síndrome genético infrecuente con expresión clínica variable, multisistémico<sup>1</sup>. Tiene una incidencia poblacional estimada de 1 en 13.700, y afecta por igual a ambos sexos y a las diferentes etnias<sup>2,3</sup>.

Se ha cuestionado su baja incidencia y se cree que por la presencia de fenotipos leves existiría un subdiagnóstico importante. Incluso se ha planteado que es el síndrome de sobrecrecimiento más frecuente<sup>3-5</sup>.

El síndrome tiene una etiología molecular compleja. Es causado por una variedad de alteraciones genéticas o epigenéticas que afectan la regulación de genes impresos en el cromosoma 11p15, lo que lleva a un espectro clínico diverso.

Con respecto a los criterios diagnósticos, un consenso de expertos realizado en 2018 propuso características cardinales y sugestivas para realizar el diagnóstico del SBW mediante un sistema de puntaje. Siguiendo estos criterios, se configuran tres formas clínicas: SBW clásico, atípico y sobrecrecimiento lateralizado aislado. El SBW clásico (que es el de la paciente) no requiere el estudio genético para confirmar el diagnóstico. Sin embargo, para las otras formas clínicas es necesario<sup>3</sup>.

En cuanto a las características cardinales, la paciente presentaba macroglosia, informada en 82-97% de los pacientes, y crecimiento lateralizado, visto en 24-32,9% de los casos<sup>4,6,7</sup>. Con referencia a las características sugestivas, la paciente tenía, además, una mancha salmón, notificada en el 62% de los pacientes y diástasis de los músculos rectos, informada en conjunto con el onfalocele y la hernia umbilical en un 80% de los afectados<sup>8</sup>.

Las mutaciones en el SBW son la pérdida de la metilación de IC2 (50-60%), las mutaciones puntuales maternas en el gen *CDKN1C* (5-10%), la hipermetilación de IC1 (5-10%), la isodisomía uniparental paterna (20-25%), y las duplicaciones, inversiones y dele-



FOTO 1: Malformación capilar y macroglosia.



FOTO 2: Sobrecrecimiento del miembro inferior derecho con respecto al izquierdo.

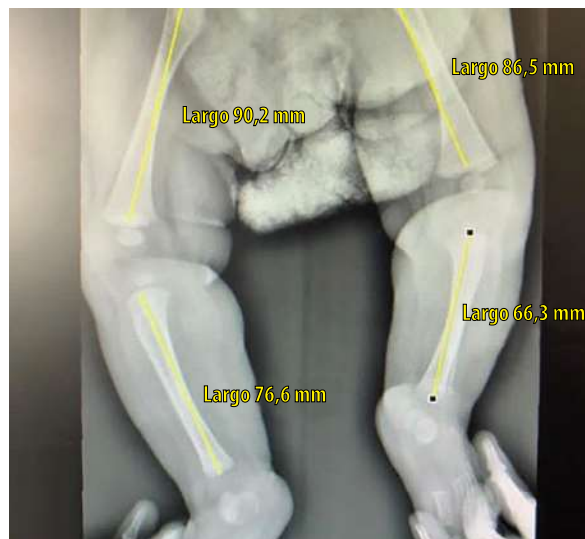


FOTO 3: Sobrecrecimiento óseo del miembro inferior derecho.

ciones (< 1%). No se encuentra mutación en 10-15% de los casos. Cada una de estas mutaciones se asocia a ciertos fenotipos, y a diferente riesgo de neoplasias u otras comorbilidades (hiperglucemia, defectos de la pared abdominal, etc.)<sup>2,5</sup>. Hasta el momento de esta publicación, no tenemos el resultado del estudio genético de la paciente.

El SBW es un síndrome de predisposición al cáncer infantil con un riesgo del 7,5% de presentar neoplasias. La mayoría de estas se manifiestan durante los primeros 8-10 años de vida (sobre todo los dos primeros). Los tumores más frecuentes son el tumor de Wilms y el hepatoblastoma, por lo que la *American Association for Cancer Research* recomienda la realización trimestral de ecografías abdominales y renales hasta los 7 años, y una prueba de alfafetoproteína cada 3 meses hasta los 4 años, más allá del tipo de

mutación<sup>8</sup>. Sin embargo, el consenso europeo recomienda solo el seguimiento ecográfico y si el paciente presenta pérdida de metilación de IC2 no indica este seguimiento<sup>3,9,10</sup>. En la paciente realizamos un seguimiento ecográfico trimestral, y no detectamos tumores embrionarios hasta su segundo control ecográfico, a los 6 meses de vida.

La afectación cardíaca (20%) debe buscarse. En la paciente se encontró una alteración leve que deberá controlarse en la evolución<sup>3,10</sup>. El seguimiento traumatológico es fundamental, ya que si la hemihipertrofia con respecto al miembro contralateral es mayor de 2 cm, como ocurre en este caso, podría considerarse la realización de una hemiepifisiodesis. La macroglosia en la paciente del caso es leve, ya que no presenta alteraciones en la deglución ni en la respiración. Si se tornara severa, podría requerir la corrección quirúrgica<sup>3,10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wiedemann HR. Das EMG-syndrom: exomphalos, makroglossie, gigantismus. *Z. Kinderheilk.* 1969;185:171-185.
2. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:8-14.
3. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, *et al.* Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: An international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:229-249.
4. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple Ik, *et al.* Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet.* 1994;46:168-174.
5. Cammarata-Scalisi F, Avendaño A, Stock F, Callea M, *et al.* Beckwith-Wiedemann syndrome. Clinical and etiopathogenic aspects of a model genomic imprinting entity. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116:368-373.
6. Engström W, Lindham S, Schofield P. Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr.* 1988;147:450-457.
7. Siegel DH, Cottrell CE, Streicher JL, Schilter KF, *et al.* Analyzing the genetic spectrum of vascular anomalies with overgrowth via cancer genomics. *J Invest Dermatol.* 2018;138:957-967.
8. Duffy KA, Cielo CM, Cohen JL, González Gandolfi CX, *et al.* Characterization of the Beckwith-Wiedemann spectrum: diagnosis and management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181:693-708.
9. Chen CP. Syndromes and disorders associated with omphalocele (I): Beckwith-Wiedemann syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46:96-102.
10. Wang KH, Kupa J, Duffy KA, Kalish JM. Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Front Pediatr.* 2020;7:1-12.