

CASO CLINICO**Diagnostico antenatal del Síndrome de Beckwith-Wiedemann.**

Marisol García, Adrian Herrera, Mardorys Díaz, Emerson Rachadel.

Unidad de Perinatología Universidad de Carabobo. Dpto. Clínico Integral del Sur.

Correspondencia: Adrian Herrera

E-mail: adrianherrera@yahoo.es

Recibido: Mayo 2012 **Aprobado:** Junio 2012

RESUMEN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es un extraño síndrome congénito caracterizado por macroglosia, defecto de la pared abdominal, macrosomía y visceromegalias. Éste se ha asociado a mayor riesgo de desarrollar tumores embrionarios e hipoglicemia. El SBW es causado por una alteración en la regulación de la impronta genómica. Su diagnóstico definitivo se realiza usualmente en la etapa postnatal, sin embargo, actualmente es posible detectar este síndrome en la etapa prenatal mediante estudios bioquímicos, genéticos y ultrasonográficos que revelan los hallazgos característicos de este síndrome. Se describe un caso en el cual se hizo el diagnóstico del SBW durante la gestación, al evidenciar en el segundo trimestre onfalocele y en el tercer trimestre macroglosia y macrosomía. Esto permitió un adecuado asesoramiento prenatal a los padres, la planificación del nacimiento, los cuidados neonatales necesarios y la resolución oportuna de las complicaciones. A los 6 meses de edad la niña presentó un neurofibrosarcoma en la escápula derecha que también fue resuelto oportunamente. El estudio ecográfico perinatal practicado durante el primer y segundo trimestre del embarazo detecta las alteraciones que hacen posible el diagnóstico antenatal del SBW, lo cual permite

brindar la adecuada atención materno-fetal y neonatal, para obtener un mejor resultado perinatal con mínima afectación del desarrollo normal.

Palabras clave: síndrome de Beckwith-Wiedemann, onfalocele, macroglosia, macrosomía.

ABSTRACT**Antenatal Diagnosis of Beckwith-Wiedemann Syndrome**

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is a rare congenital syndrome characterized by macroglossia, abdominal wall defect, macrosomia and organomegaly, which has been associated with increased risk of embryonal tumors and hypoglycemia. BWS is caused by an alteration in the regulation of genomic imprinting. The definitive diagnosis is usually made in the postnatal period; however, it can now be diagnosed in the prenatal stage through biochemical, genetic and ultrasound tests that detect the characteristic features of this syndrome. A case in which a SBW diagnosis was made during pregnancy is being described, after observing omphalocele in the second quarter of pregnancy, and macroglossia and macrosomia in the third quarter. This allowed adequate prenatal counseling to parents, planning of birth and of the required neonatal care, as well as timely resolution of complications. At 6 months of age the child presented a neurofibrosarcoma in the right scapula which was also promptly resolved. Perinatal ultrasound performed during the first and second trimester can detect changes that make possible prenatal diagnosis of BWS and, consequently, an adequate maternal-fetal and neonatal care for a better perinatal outcome with minimal involvement of normal development.

Key words: Beckwith-Wiedemann syndrome, omphalocele, macroglossia, macrosomia.

INTRODUCCION

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es un extraño síndrome congénito caracterizado por macroglosia, defecto de la pared abdominal, macrosomía y

visceromegalias. Fue descrito aisladamente por Beckwith en 1963, mediante autopsias de niños que presentaron asociación de macroglosia, onfalocele, macrosomía, e hiperplasia renal, pancreática y adrenal. Un año después, en 1964, Wiedemann reportó tres casos con lesiones similares, que además presentaron hernia umbilical e hipoglicemia sintomática secundaria a hiperplasia de las células beta pancreáticas (1).

La frecuencia global del SBW es de 1 en 13700 nacimientos. Cifra probablemente subestimada, ya que aquellos casos con discreta expresión fenotípica, descritos como formas incompletas del síndrome, no son diagnosticados ni comprobados. La incidencia es igual para ambos sexos (1, 2). En Venezuela se han descrito diferentes casos. Aunque no existen estadísticas que reporten su incidencia real, el SBW se menciona entre las causas más frecuentes de onfalocele (3).

El SBW se ha incluido entre los síndromes congénitos que producen macrosomía (4), ya que los fetos con este trastorno presentan elevación de los parámetros de crecimiento, con peso y talla sobre el percentil 97 en la segunda mitad del embarazo (2), peso elevado al nacimiento y crecimiento acelerado durante la primera infancia (1), aunque la talla en la edad adulta puede ser normal (2).

El SBW se ha relacionado a mayor predisposición y riesgo de desarrollar tumores embrionarios (5-7). La mayoría de los tumores asociados con el SBW ocurren en los primeros 10 años de vida, siendo los más comunes el tumor de Wilms y el hepatoblastoma (8). Otros tumores embrionarios son el rhabdomyosarcoma, el carcinoma suprarrenal y el neuroblastoma, entre otra variedad de tumores malignos y benignos que han sido reportados, con un rango variable de estimación de riesgo (2).

A pesar de su rareza y baja frecuencia, dada su importancia, ha sido estudiado por múltiples especialidades: perinatología, medicina fetal, obstetricia, pediatría, neonatología, cirugía pediátrica, odontología, cirugía maxilofacial, anestesiología y urología (4, 9).

El SBW es causado por una alteración de los genes reguladores del crecimiento en el cromosoma 11p15. (10). Tres genes han sido implicados en su etiología: IGF2, H19 y p57kip2 (1, 11, 12). Estos genes se relacionan con la codificación del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 2 (13). Se ha demostrado el origen molecular por complejos mecanismos que determinan sus diferentes patrones de transmisión hereditaria (7) y ciertas características como su historia familiar, el desarrollo de tumores, la hemihiperplasia y la severidad del fenotipo expresado (2).

Las alteraciones en la regulación de la impronta genómica, incluyendo el gen IGF2 en la región 11p15, producen dos trastornos de crecimiento con fenotipos opuestos el Síndrome de Silver-Russell y el SBW (7, 14).

Clásicamente, su diagnóstico se reservaba para la etapa postnatal, evidenciándose sus características al nacer o en etapas posteriores, por lo que su manejo y su tratamiento no se realizaban sino hasta mucho tiempo después del nacimiento. En la actualidad, con los grandes avances de la perinatología y la medicina fetal es posible su adecuado diagnóstico en la etapa prenatal. (5)

El diagnóstico prenatal incluye el estudio citogenético, mediante amniocentesis, el estudio genético molecular, la determinación de marcadores bioquímicos maternos y el estudio ultrasonográfico fetal. (2,12).

Aunque el riesgo de recurrencia es bajo, en casos con antecedentes de hijos con SBW o la determinación de alguna de sus características en embarazos anteriores,

así como la existencia actual de algún criterio diagnóstico, se debe considerar la práctica de pruebas genéticas moleculares en células fetales obtenidas por amniocentesis (2). Igualmente, debe estudiarse el cariotipo, aunque éste puede resultar normal si es realizado por las técnicas convencionales (12).

En casos de riesgo, ante la ausencia de alteraciones moleculares o genéticas evidentes, se debe efectuar mediciones bioquímicas en suero materno (2). La elevación anormal de los niveles séricos de marcadores bioquímicos tales como alfafetoproteína, estriol y gonadotropina coriónica humana, determinados durante el primer o segundo trimestre, conduce a considerar al SBW como uno de los diagnósticos diferenciales que se deben descartar con un exhaustivo estudio perinatólogo. (15).

Se debe sugerir la realización de estudios ultrasonográficos especializados, incluyendo la determinación de la translucencia nual entre las 11 y 14 semanas de gestación, y evaluaciones ecosonográficas detalladas entre las 18-20 y 25-32 semanas, en la búsqueda de los hallazgos propios del SBW. Su diagnóstico ultrasonográfico se basa en los hallazgos característicos de este síndrome tales como: macrosomía, macroglosia, visceromegalia, y polihidramnios, los cuales se evidencian durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. (4, 5,16)

Se han propuesto esquemas diagnósticos para precisar la existencia del SBW, estableciéndose criterios mayores: defecto de la pared abdominal, macroglosia y macrosomía; y criterios menores: nefromegalia, disgenesia suprarrenal, y hemihipertrofia. La presencia de dos criterios mayores o de un criterio mayor y dos menores establece el diagnóstico de SBW. (2, 16)

Estas características han estado presentes en la mayoría de los casos descritos, sin embargo, existen otros

hallazgos menos frecuentes que se han asociado al SBW como la arteria umbilical única, paladar hendido, hidrops no inmune, frente prominente, hernia diafragmática, placentomegalia y polihidramnios, cuya importancia radica en que su evidencia ecográfica indica la necesidad de profundizar detalladamente el estudio en la búsqueda de otras alteraciones (6, 11, 12, 17, 18).

Si bien el diagnóstico definitivo se establece postnatalmente (12), detectar la presencia de alguna de las características del SBW en etapas tempranas del embarazo permite un adecuado asesoramiento prenatal, planificar el nacimiento y preparar la correspondiente atención del recién nacido de manera oportuna (7, 16, 19). Se han descrito casos con mayores complicaciones y desenlaces fatales originados en un control prenatal irregular, deficiencias en la atención del nacimiento y en la falta de planificación de los cuidados neonatales (13).

Las complicaciones neonatales tempranas más frecuentes incluyen la hipoglicemia (19), que si bien puede llegar a ser intensa y letal, es fácilmente prevenible si se ha alertado la sospecha del SBW antes del nacimiento. A largo plazo este síndrome se ha relacionado en algunos casos con déficit intelectual y con mayor riesgo de desarrollar tumores embrionarios, por lo que su adecuado seguimiento es importante en este grupo de neonatos. (7) El diagnóstico diferencial de un recién nacido con estas características incluye la diabetes mellitus materna y otros síndromes que pudieran presentar hallazgos similares, por lo que deben efectuarse pruebas complementarias de laboratorio, genética, biología molecular e imagenología (2).

Ante la sospecha prenatal del SBW, el manejo del neonato inicia desde las primeras horas de vida con la determinación de los niveles de glicemia

hasta los primeros días después de egresar del centro hospitalario. Se debe alertar a los padres sobre los posibles riesgos y planificar estudios imagenológicos seriados en la búsqueda de tumores, resolución quirúrgica oportuna de los defectos de pared abdominal, reducción de la macroglosia y seguimiento de los parámetros de crecimiento y desarrollo (2).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de 25 años de edad, I gesta, quien cursa con embarazo de 19 semanas y curva de crecimiento fetal normal para su edad gestacional. Se lleva a cabo un estudio perinatal evidenciándose hallazgo ecográfico de hepatofalocele (Fig. 1 y 2). Se le indica estudio citogenético mediante amniocentesis que resulta cariotipo normal 46XX; en las evaluaciones ultrasonográficas perinatales sucesivas a las 24 y 32 semanas se evidencia que el hallazgo encontrado como hepatofalocele se trata de un onfalocele, ya que el hígado está dentro de la cavidad abdominal fetal. Se encuentra la curva de crecimiento con peso estimado fetal por encima del percentil 50 y del percentil 90, respectivamente. (Fig. 3)



Fig. 1 Hepatofalocele descrito a las 19 semanas de gestación por ecografía bidimensional

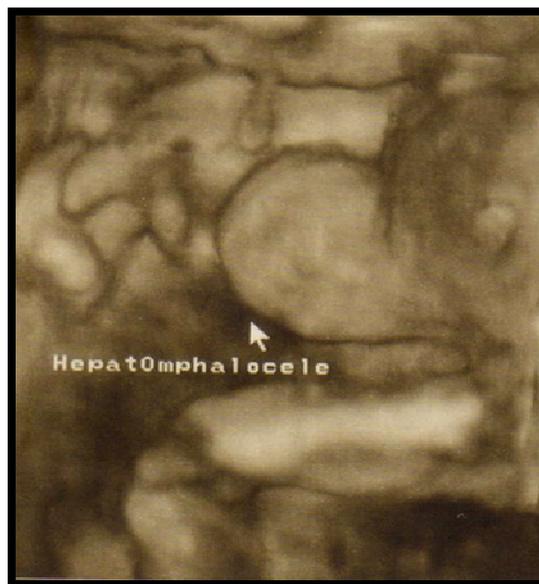


Fig. 2 Hepatofalocele descrito a las 19 semanas de gestación por ecografía 3D.



Fig. 3 Onfalocele descrito a las 24 semanas de gestación por ecografía bidimensional. Nótese el hígado fetal completamente dentro de la cavidad abdominal

A la semana 35 de gestación se practica un nuevo control ecográfico, y durante la exploración, al hacer los cortes sagitales para evaluar el perfil fetal se observa la presencia de la lengua excesivamente grande o macroglosia (figuras 4, 5 y 6), que hace una protuberancia entre los labios e impide cerrar la boca; la curva de crecimiento fetal persiste por encima del percentil 90, por lo que se cataloga como macrosomía fetal, sin otras modificaciones ultrasonográficas.

Estos marcadores detectados: onfalocele, macroglosia y macrosomía permiten establecer el diagnóstico de SBW. (Fig. 7).

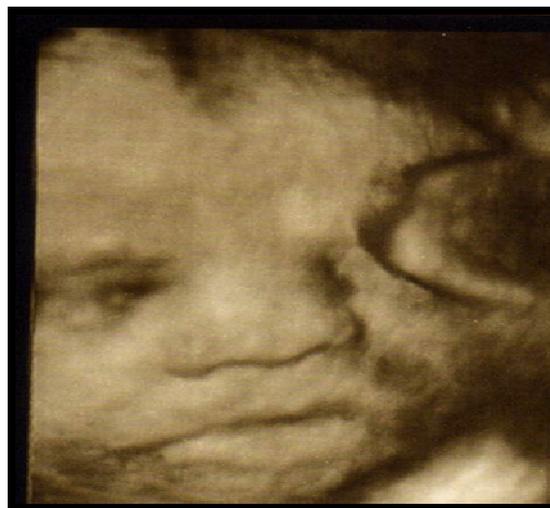


Fig. 4 Ecofotograma 3D protrusión de la lengua observada mediante corte coronal



Fig. 5 Corte sagital que muestra la macroglosia por ecografía bidimensional



Fig. 6 Protusión de la lengua con imposibilidad de cerrar la boca en 3D



Fig. 7 Omfalocelo a las 32 semanas cuando se diagnóstica el SBW en bidimensional.

Se inicia el asesoramiento prenatal a los padres. Se planifica la cesárea electiva a las 38 semanas, con un equipo multidisciplinario preparado para su atención. Se obtiene recién nacido vivo femenino con peso 4.220 gr, considerado macrosómico o grande para edad gestacional. Durante el acto quirúrgico se produce ruptura del omfalocelo, por lo que ameritó resolución quirúrgica el mismo día y la recién nacida es ingresada a terapia intensiva neonatal, donde permanece por 12 días (Fig. 8), evolucionando en forma satisfactoria. Durante el séptimo día inicia la vía oral, sin presentar alteraciones metabólicas. Presentó evolución normal posterior al egreso hospitalario, hasta los 3 meses de edad, cuando es intervenida nuevamente para practicarle glossectomía parcial por la macroglosia (Figura 9 y 10). Se complica con edema de glotis, infección respiratoria y broncoaspiración, reingresando a la unidad de terapia intensiva por 20 días, se recupera y continúa con evolución

satisfactoria. En las evaluaciones pediátricas posteriores, al cumplir los 6 meses de edad, se le diagnostica neurofibrosarcoma (Figura 11) en la escápula derecha que ameritó tratamiento con 3 ciclos de quimioterapia previos a la resección del tumor, y escapulectomía total (Fig. 12). Después de la cirugía recibió 4 ciclos adicionales de quimioterapia. Actualmente se encuentra en buenas condiciones de salud, con remisión completa del tumor. La lactante ha presentado discreto retraso del crecimiento sin compromiso neurológico ni del desarrollo psicomotor, presentando características acordes a su edad.



Fig. 8 Recién nacida macrosómica posterior a la resolución del omfalocelo en la unidad intensiva neonatal



Fig. 9 Macroglosia a los 3 meses de edad



Fig. 11 Tumoración escapular derecha diagnosticada



Fig. 10 posterior a la glossectomía parcial realizada a los 3 meses de edad



Fig. 12 Hombro derecho posterior a la escapulectomía.

DISCUSIÓN DEL CASO

El SBW se caracteriza por la existencia de macroglosia, defecto de la pared abdominal, macrosomía y visceromegalias, los cuales son considerados criterios mayores para su diagnóstico. De estas cuatro características, en este caso se detectó la presencia de tres, lo cual

permitió establecer el diagnóstico del síndrome (2, 4, 5,16).

Su determinación fue realizada antenatalmente, durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, no coincidiendo con los autores que describen la posibilidad de hacer el diagnóstico en etapas más tempranas del embarazo. Sin embargo, los primeros hallazgos fueron detectados desde las 19 semanas de gestación, el diagnóstico prenatal fue completado a las 35 semanas, y luego se corrobora postnatalmente, tal como ocurrió en este caso (7,12,13,16,19).

Diagnosticar el SBW durante la gestación de manera antenatal permitió cumplir el debido asesoramiento a los padres y planificar oportunamente la interrupción del embarazo para brindarle la atención adecuada al recién nacido, siguiendo las recomendaciones establecidas y así prevenir el riesgo de complicaciones, que al presentarse pudieron ser resueltas oportunamente, disminuyendo la afectación neonatal sin dejar secuelas graves, contrario a lo descrito por los especialistas que han reportado resultados fatales cuando no se ha cumplido un adecuado control prenatal o cuando el diagnóstico se realiza postnatalmente (7,12,13,16,19).

Igualmente, se realizó la corrección temprana de la macroglosia mediante glossectomía parcial a los 3 meses de edad con la consecuente recuperación de su función normal, mejorando el pronóstico evolutivo al evitar las complicaciones, según lo descrito por algunos autores quienes afirman que el diagnóstico prenatal del SBW permite

la resolución precoz de sus complicaciones mejorando el pronóstico final (20).

Se confirmó el riesgo de presentar tumores embrionarios, lo cual fue posible dado el control y seguimiento pediátrico, permitiendo detectar el neurofibrosarcoma escapular precozmente, que aunque no se menciona entre las neoplasias más frecuentes en el SBW, su aparición antes de los 10 años de edad coincide con lo descrito para estos tumores en este síndrome. La intervención terapéutica oportuna cumplida logró la remisión completa de la neoplasia (2,5-8).

CONCLUSION

El estudio ecográfico perinatal practicado durante el primer y segundo trimestre del embarazo detecta las alteraciones que hacen posible el diagnóstico antenatal del SBW, lo cual permite tomar las previsiones y brindar la adecuada atención materno-fetal y neonatal, para obtener un mejor resultado perinatal con mínima afectación del desarrollo normal.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Weksberg R, Shuman Ch, Beckwith B. Beckwith-Wiedemann Síndrome. *European Journal of Human Genetics* 2010; 18, 8-14.
3. Ramos A, Mata D, Limardo L, Smaili S, Palmero M, Trejo E. Onfalocela y gastrosquisis en la Maternidad "Concepción Palacios" 1995 – 1999. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2001;61(4):223-228

4. Storm D, Hirselj D, Rink B, O'Shaughnessy R, Alpert S. The prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome using ultrasound and magnetic resonance imaging. *Urology* 2011, 77(1): 208-210.
5. Włoch A, Czuba B, Borowski D, Włoch S, Wojciechowska E, Sodowski K. Prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome in third trimester. *Ginekologia Polska* 2006; 77(2): 103-109.
6. Hamada H, Fujiki Y, Obata M, Watanabe H, Yamada N, Kubo T. Prenatal sonographic diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome in association with a single umbilical artery. *Journal of Clinical Ultrasound: JCU* 2001, 29(9): 535-538.
7. Urdaneta E, Hernández R, Jiménez M, Flórez D, Urdaneta A, Godoy E. Nefromegalia en el Síndrome de Beckwith Wiedemann como Factor de Riesgo del Tumor de Wilms. *Rev Mex Pediatr* 2010; 77(5); 205-208.
8. Sasaki K, Kasahara M, Fukuda A, Shigeta T, Tanaka H, Nakagawa S, Mitsui K, Harada R, Nakagawa A. Living donor liver transplantation for hepatoblastoma with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Transplantation* 2010; 14: E89-E92.
9. Kimura Y, Kamada Y, Kimura S. Anesthetic Management of Two Cases of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *J Anesth* 2008; 22:93-95.
10. Blik, J et al. Hypomethylation at multiple maternally methylated imprinted regions including PLAGL1 and GNAS loci in Beckwith-Wiedemann syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2009; 17; 611-619.
11. Drut R, Drut R. Nonimmune fetal hydrops and placentomegaly: diagnosis of familial Wiedemann-Beckwith syndrome with trisomy 11p15 using FISH. *American Journal Of Medical Genetics* 1996, Mar; 62(2): 145-149.
12. Nowotny T, Bollmann R, Pfeifer L, Windt E. Beckwith-Wiedemann syndrome: difficulties with prenatal diagnosis. *Fetal Diagnosis and Therapy* 1994, 9(4): 256-260.
13. Morán V, García C, Villa M, Bracho E, Perezpeña M. Síndrome de Beckwith-Wiedemann. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66 (5): 451-460.
14. Demars J, Le Bouc Y, Osta L, Gicquel C. Epigenetic an Genetic Mechanics of Abnormal 11p15 Genomic Imprinting in Silver-Russel and Beckwith-Wiedemann Syndromes. *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18, 1740-1750.
15. Kjersti M, Aagaard B, Boente A, Mathew P, Kirk R. Beckwith-Wiedemann Syndrome Presenting with an Elevated Triple Screen in the Second Trimester of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2007; 22:18-22.
16. Williams D, Gauthier D, Maizels M. Prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenatal Diagnosis* 2005, Oct; 25(10): 879-884.
17. Parveen Z, Tongson J, Fraser C, Killeen J, Thompson K. Placental Mesenchymal Dysplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131:131-137.
18. Castejón O, Molina R, Microscopia Electrónica de Barrido de la Velloidad Placentaria Hidrópica. Caso Clínico. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002; 62(2):133-139.
19. Whisson C, Whyte A, Ziesing P. Beckwith-Wiedemann syndrome: antenatal diagnosis. *Australasian Radiology* 1994 May; 38(2): 130-131.
20. Toranzo, J. y cols. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Reporte de tres casos. *Revista Asociación Dental Mexicana.* 2001; LVIII (5):170-172.