



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Hemihipertrofia. Síndrome de Beckwith Wiedemann.

A propósito de un caso

Hemihypertrophy. Beckwith Wiedemann syndrome.
A case report

Autora

Sara Bureba Herrando

Directora

Begoña Infante Force

Co-Directora

Teresa Cenarro Guerrero

ÍNDICE

1.	RESUMEN/ABSTRACT.....	1
2.	INTRODUCCIÓN.....	3
2.1.	JUSTIFICACIÓN.....	9
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	9
4.	SÍNDROME DE BECKWITH WIEDEMANN	10
4.1.	PREVALENCIA.....	10
4.2.	GENÉTICA	11
4.2.1.	Subgrupos moleculares	14
4.2.2.	Estudio genético	16
4.2.3.	Asociación entre subgrupo molecular y características clínicas	17
4.2.4.	Predisposición tumoral según subgrupo molecular.....	18
4.2.5.	Gemelos monocigóticos discordantes en SBW	18
4.2.6.	Técnicas de reproducción asistida y SBW	19
4.3.	PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.....	19
4.3.1.	Complicaciones	24
4.3.2.	Diagnóstico diferencial	26
4.4.	MANEJO DEL PACIENTE Y TRATAMIENTO	28
4.5.	SEGUIMIENTO DEL PACIENTE.....	35
5.	PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.....	37
6.	DISCUSIÓN	40
7.	CONCLUSIÓN	43
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	44

ABREVIATURAS

AFP Alfa Fetoproteína

QT Quimioterapia

RN Recién nacido

RT Radioterapia

SBW Síndrome de Beckwith Wiedemann

SCAL Sobrecrecimiento corporal asimétrico localizado

TW Tumor de Wilms

1. RESUMEN

La hemihipertrofia se define como un crecimiento significativo de una parte del cuerpo con respecto al lado contralateral. El punto clave en todo paciente con hemihipertrofia es el incremento del riesgo de desarrollo de tumores en la infancia.

Existen diversas patologías que pueden constituir el origen de la hemihipertrofia, siendo la etiología más frecuente los síndromes genéticos dismórficos.

El síndrome de Beckwith Wiedemann es el síndrome de sobrecrecimiento más común que asocia hemihipertrofia. Presenta una clínica muy heterogénea, siendo características clásicas, macrosomía, macroglosia y defectos de la pared abdominal. Otros hallazgos clínicos que apoyan el diagnóstico pueden ser hipoglucemia, hemihipertrofia, anomalías del pabellón auricular y visceromegalia.

Algunas de estas manifestaciones pueden reconocerse en el período prenatal, lo cual ayuda a los profesionales a estar alerta y prevenir complicaciones en el neonato.

El síndrome, aunque en la mayoría de los casos es esporádico, también puede ser heredado, y se debe a alteraciones genéticas y epigenéticas de la región 11p15, en las que se incluyen mutaciones, defectos en la metilación y modificaciones cromosómicas.

La complejidad de su base genética hace necesario un estudio genético. El conocimiento del subgrupo molecular es de gran relevancia en el manejo del paciente, ya que permite establecer el riesgo de malignidad y la asociación a determinadas características clínicas.

El estudio genético debe realizarse también a pacientes que presentan hemihipertrofia de forma aislada; se ha observado que tienen defectos moleculares y constituye una forma fenotípica de la enfermedad.

Los pacientes con SBW tienen una mayor predisposición al desarrollo de tumores embrionarios, principalmente Tumor de Wilms y hepatoblastoma y por ello, son necesarias estrategias de vigilancia basadas en la realización de ecografías abdominales periódicas para la detección precoz de los mismos.

Es fundamental el seguimiento de los pacientes con hemihipertrofia aislada y SBW, además de una valoración multidisciplinar, para el tratamiento y control adecuado de la patología, así como para el asesoramiento genético.

PALABRAS CLAVE: Hemihipertrofia aislada, síndrome de sobrecrecimiento, hemihipertrofia, Síndrome de Beckwith Wiedemann, Riesgo tumoral, Tumor de Wilms.

ABSTRACT

Hemihypertrophy is defined as significant growth of a body part compared to the contralateral side. The key point in every patient with hemihypertrophy is an increased risk of tumor in childhood.

Several pathologies can cause hemihypertrophy, the most frequent etiology is dysmorphic genetic syndromes.

Beckwith Wiedemann syndrome is the most common overgrowth syndrome associated with hemihypertrophy. It is clinically very heterogeneous, with classic features like macrosomia, macroglossia and abdominal wall defects. Other clinical findings that support the diagnosis may be hypoglycemia, hemihypertrophy, ear anomalies and visceromegaly.

Some of these manifestations can be recognized in prenatal period, which allows professional anticipation and prevention of newborn complications.

The syndrome can be inherited, although in most cases it is sporadic, and is due to genetic and epigenetic disturbances of the 11p15 region, including mutations, methylation defects and chromosomal modifications.

The genetic basis is complex and a genetic study is necessary. Knowledge of the molecular subgroup is important in the management of the patient, since it allows us to determine the risk of malignancy and the association with certain clinical features. The genetic study should even be performed on patients who present isolated hemihypertrophy, because it has been observed that they present molecular defects and it is a phenotypic type of the disease.

Patients with BWS have a greater predisposition to the development of embryonic tumors, mainly Wilms Tumor and hepatoblastoma, and therefore, surveillance with periodic abdominal ultrasounds are necessary for early tumor detection.

Follow-up is essential in patients with isolated hemihypertrophy and Beckwith Wiedemann syndrome. In addition, a multidisciplinary assessment is important for treatment, control of the pathology and genetic counseling.

PALABRAS CLAVE

Isolated hemihypertrophy, overgrowth syndrome, hemihypertrophy, Beckwith Wiedemann syndrome, tumor risk, Wilms Tumor.

2. INTRODUCCIÓN

La hemihipertrofia se define como el incremento significativo en la longitud y/o grosor (circunferencia) de una parte del cuerpo en comparación con su lado contralateral (1-6).

Este crecimiento asimétrico tiene que ser significativo; debe suponer un grado suficiente como para considerarse una variante de la normalidad, ya que una mínima diferencia de un lado sobre otro puede ser fisiológica (3,4,7).

Según **criterios histopatológicos**, de forma estricta, la hipertrofia se define como el aumento de tamaño de las células de un tejido, y la hiperplasia consiste en el incremento en el número de células, conduciendo ambas al crecimiento del órgano (3,7). A pesar de ello, los términos hemihipertrofia y hemihiperplasia se usan de forma indistinta (4,7), siendo el primero el más generalizado en la clínica y en la literatura.

Desde el **punto de vista clínico**, se habla de sobrecrecimiento corporal asimétrico localizado (SCAL), designando el término sobrecrecimiento al mismo fenómeno pero sin especificar la base histológica. Esta definición incluye la ausencia de malformaciones, displasias o variantes morfológicas que constituyan un patrón característico, por lo que se refiere únicamente a la discrepancia de tamaño (3,7).

Hay autores que establecen porcentajes y medidas a partir de los cuales se podría considerar patológica la hemihipertrofia. Varían desde un 3-4% (Colmenares), 5% (Leung), hasta un 10% (Kalish) pero no se ha llegado a un consenso y su determinación depende de la percepción del propio facultativo.

Otros autores sugieren que la inspección, la exploración y la medida de los miembros por parte del médico no resultan suficientemente fiables. Consideran que el estudio del sobrecrecimiento debe ser más objetivo, sin que dependa de la experiencia del profesional (3) y valoran el uso de técnicas basadas en la tecnología 3D o DEXA escáner que pueden ser muy útiles para una evaluación más detallada. El objetivo es la utilización de pruebas que permitan la medida combinada de hueso y tejidos blandos (3).

La hemihipertrofia puede incluir a todos los tejidos embrionarios, denominándose hemihipertrofia total, o a un único tejido; en este caso se habla de hemihipertrofia limitada (1,2,4,7). Además, puede asociarse a un aumento del tamaño de las vísceras internas (4).

La hemihipertrofia limitada se describe según su topografía. Será completa cuando afecta a un hemicuerpo entero; segmentaria, si solo se manifiesta en una extremidad (superior o inferior); y simple, cuando se trata de una región corporal concreta como los dedos, un pecho, un lado del pene, cabeza y cara, entre otras (1,2,4,7).

En este último caso se denomina hemihipertrofia facial (2,7).

La hemihipertrofia se puede presentar de forma unilateral o cruzada, estando, en esta última, comprometidas la extremidad superior e inferior contralaterales (1,7).

En relación a su **incidencia**, la hemihipertrofia se ha registrado en el rango de 1 cada 13.000 a 1 cada 86.000 nacidos vivos (4,6).

Tiene mayor **prevalencia** en el sexo femenino y suele afectar más a menudo al lado derecho del cuerpo (4).

Respecto a su **etiología**, las principales causas son:

a) **Hemihipertrofia congénita idiopática**: se presenta de forma esporádica y su causa es desconocida. La hemihipertrofia suele estar presente desde el nacimiento, aunque el reconocimiento de la misma puede darse a cualquier edad, siendo más manifiesta en los períodos de crecimiento rápido como en los primeros meses de vida o en la pubertad. Generalmente, están aumentados tanto la longitud como el grosor de la extremidad afectada, manteniendo una edad ósea normal (cierre epifisario de ambos lados al mismo tiempo). Los órganos internos ipsilaterales también pueden presentar un mayor tamaño (1).

b) **Hemihiperplasia familiar**: la presentación de hemihipertrofia como hallazgo aislado guarda relación con un componente familiar. Se ha visto que el tipo de herencia es mayoritariamente autosómica dominante (1,5).

c) **Lipomatosis**: es un cuadro que hace referencia a un sobrecrecimiento difuso de tejido adiposo que puede afectar a partes extensas de una extremidad, tronco o cara. Esta patología puede estar asociada a hipertrofia ósea (1,8).

d) **Displasias óseas**: son un conjunto de anomalías primarias en el crecimiento, desarrollo y mantenimiento de los huesos (1).

e) **Hiperemia crónica**: está asociada a una discrepancia en el tamaño corporal. El hueso en crecimiento recibe un flujo de sangre aumentado durante un largo período de tiempo, de tal forma que le permite adquirir un tamaño mayor. Algunas causas que condicionan esta hiperperfusión sanguínea son las fracturas, osteítis, sinovitis o artritis crónica (1).

f) **Alteraciones linfáticas**: en primer lugar, el linfedema, debido a un drenaje linfático inadecuado, suele desarrollarse en niños con hipoplasia linfática congénita o que han sufrido alguna lesión estructural en los vasos linfáticos (1).

Por otro lado, la linfangiomatosis, en la que tiene lugar una proliferación de vasos linfáticos anómalos que provoca la obstrucción del sistema (1).

g) **Desórdenes vasculares**: destacan las fístulas arteriovenosas y hemangiomas (1).

h) **Síndromes genéticos:** Ante la presencia de crecimiento asimétrico en un paciente, lo primero a considerar es si se trata o no de hemihipertrofia sindrómica, puesto que algunos de los trastornos genéticos presentan una importante implicación en el pronóstico de estos pacientes.

Los más representativos son el síndrome de Beckwith Wiedemann, la neurofibromatosis tipo I, el síndrome de Proteus, el síndrome de Klippel Trenaunay y el síndrome de Silver Russel, entre otros (1,5-7).

La **Neurofibromatosis tipo I** es un trastorno genético en el que se forman tumores del tejido nervioso.

Se caracteriza por la presencia de manchas “café con leche”, pecas en zona de pliegue (axilas e ingles) y neurofibromas cutáneos y plexiformes (cuando afectan a varios nervios) que suelen estar presentes desde el nacimiento o en los primeros años de vida y que pueden conducir a un crecimiento de la extremidad. Suele producirse sobrecrecimiento óseo.

Los nódulos de Lisch también son característicos de esta patología (1,7,9).

Está asociada a una mayor predisposición tumoral, siendo el glioma óptico el más frecuente, así como a alteraciones en el comportamiento y dificultad en el aprendizaje (9).

Esta patología se produce por mutaciones en el gen supresor tumoral NF1 situado en el cromosoma 17q11.2. Este gen codifica una proteína denominada neurofibromina, que juega un papel importante en el crecimiento y diferenciación celular. La neurofibromina se expresa en la mayoría de los tejidos pero presenta niveles muy elevados en el sistema nervioso, lo que explica que exista predilección por los tumores de la vaina de los nervios periféricos y los gliomas (9).

El **Síndrome de Proteus** se ha asociado a una mutación en el gen AKT1 con patrón de activación en mosaico. Es un trastorno caracterizado por sobrecrecimiento asimétrico desproporcionado que afecta a huesos y piel, en la que pueden aparecer distintos tipos de lesiones y tumoraciones. La más frecuente y característica es el CCNT (nevus cerebriforme del tejido conectivo). Se puede observar macrocefalia, engrosamiento de las superficies plantar y palmar, así como macrodactilia (1,10).

También son típicas las malformaciones vasculares y las alteraciones en la regulación del tejido adiposo (lipomas, crecimiento excesivo de grasa). La complicación más grave es la trombosis venosa profunda, que puede provocar la muerte prematura del paciente (10).

El **síndrome de Klippel Trenaunay** es un trastorno congénito caracterizado por malformaciones venosas, linfáticas y sobrecrecimiento focal. La triada característica consiste en angiomas cutáneos de color “vino oporto”, venas varicosas e hipertrofia de tejidos blandos y

óseos de un miembro. Este aumento de tamaño en la extremidad suele estar presente desde la infancia pero se hace más evidente cuando el paciente alcanza la madurez ósea (1,7,11).

El cuadro parece estar relacionado con mutaciones somáticas esporádicas en mosaico de los genes implicados en las vías de señalización celular PI3K/AKT/mTOR. Estas vías son importantes mecanismos que intervienen en el crecimiento y metabolismo celular, así como en el desarrollo vascular, la angiogénesis y la diferenciación de las células T (11).

El **síndrome de Silver Russel** es un trastorno con unas alteraciones genéticas y una presentación clínica muy heterogéneas. En la mayoría de los casos existe un retraso en el crecimiento intrauterino y una serie de manifestaciones fenotípicas definidas (12).

Los hallazgos más característicos son bajo peso al nacer, baja talla, asimetría corporal, facies típica (cara triangular), clinodactilia del quinto dedo de las manos y alteración en el desarrollo gonadal. Estos pacientes tienden a la hipoglucemia durante los primeros años de vida (1,12).

La mayoría de los casos son esporádicos, pero se ha observado que existe un componente familiar, ya que algunos pacientes presentan mutaciones heredadas. En este espectro de anomalías cromosómicas se encuentran algunas como la disomía uniparental materna del cromosoma 7 (UPD7), o defecto en la impronta de la región cromosómica 11p15 debido a mutaciones genéticas o epigenéticas (12) (zona que guarda relación con el Síndrome de Beckwith Wiedeman, como se verá posteriormente).

Por último, el **síndrome de Beckwith Wiedemann** es considerado como la causa genética más frecuente y conocida en niños que presentan este signo de asimetría corporal (13-15). Por ello, en toda valoración de un paciente con hemihipertrofia hay que pensar en este síndrome como una de las etiologías más probables.

El abordaje y pronóstico del paciente es muy diferente en función de la entidad responsable de la hemihipertrofia.

Cuando la disimetría es manifiesta, lo más importante es la realización de un estricto/adecuado **diagnóstico diferencial**. Es fundamental diferenciar hemihipertrofia de hemiatrofia (1,3,7).

La hemiatrofia puede ser secundaria a alteraciones neurológicas, parálisis cerebral, poliomielitis, disrafismo espinal, anomalías cromosómicas, huesos hipoplásicos, trauma epifisario y múltiples osteocondromas o encondromas.

Los pacientes con hemiatrofia presentan una incidencia más alta de retraso mental, debilidad muscular, déficit neurológico y escoliosis (1).

Las causas de cada una de ellas son muy distintas y tienen un desarrollo clínico y evolutivo que difieren completamente, por lo que es vital hacer esta distinción para que el estudio del paciente esté bien orientado. Una buena evaluación clínica suele ser suficiente para poder diferenciarlas.

Además, la ausencia de riesgo neoplásico en los pacientes con hemiatrofia constituye otro signo distintivo entre ambas (1).

A nivel de **diagnóstico**, es crucial llevar a cabo una adecuada evaluación y coordinación de las pruebas necesarias, y establecer un plan de vigilancia para los pacientes (4).

En una primera evaluación de la hemihipertrofia hay que valorar los siguientes puntos clave:

1. Que la asimetría suponga una variante de la normalidad. El facultativo tiene que considerar esa diferencia significativa. Es necesaria la medida precisa del peso, la altura, el perímetro cefálico y la parte corporal afectada, para poder contrastar los valores con respecto a los teóricos para su edad (1,4).

2. Reconocer si esa discrepancia de tamaño presenta un patrón característico. En caso de que sea una lesión localizada hay que descartar que existan variantes anatómicas o de los tejidos blandos (4).

Si la hemihipertrofia abarca más regiones corporales o es generalizada, orienta más hacia un síndrome genético; si es una presentación aislada, constituye un diagnóstico de exclusión en el estudio de la misma (4).

3. Observar si existe alguna característica o manifestación clínica asociada (dismorfismos, lesiones cutáneas, malformaciones vasculares, etc) que nos podrá orientar hacia patologías con presentaciones típicas (1,4).

Por tanto, el diagnóstico se basa en la exploración y la historia clínica de los pacientes. Es vital conocer los antecedentes personales del enfermo y si existe algún familiar que presente patologías relacionadas o asimetría corporal.

Además, hay que tener en cuenta que tanto en los síndromes genéticos como en la hemihipertrofia aislada, puede que la asimetría no se evidencie en el nacimiento y no resulte aparente hasta que el niño tenga unos meses de edad (4).

Como ya se ha indicado, algunos de los síndromes genéticos mencionados conllevan un incremento en el **riesgo de desarrollo tumoral** en la infancia.

Los tumores embrionarios que guardan relación con la hemihipertrofia son principalmente el tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma adrenal y neuroblastoma (1,4).

Esta asociación hemihipertrofia-enfermedad maligna se puede observar cuando se presenta de forma aislada, así como cuando forma parte de un síndrome genético, siendo este riesgo mayor en el caso del síndrome de Beckwith Wiedemann (1,4).

Resulta imprescindible un estudio genético para ver si existe alguna mutación responsable en el genoma del individuo, y determinar la predisposición tumoral asociada en su caso.

Conocer si existe patrón hereditario y si hay alteraciones que formen parte de alguno de los síndromes descritos va a permitir establecer un diagnóstico definitivo.

Hay un número significativo de pacientes con hemihipertrofia aislada que, con ausencia de otras características sindrómicas, presentan un genotipo asociado al SBW. Por tanto, se considera que la hemihipertrofia aislada puede formar parte del espectro de presentación de dicho síndrome (1,4,5).

Para el **control y seguimiento de los pacientes**, la prueba de imagen de elección es la ecografía abdominal realizada de forma periódica. Se trata de un estudio no invasivo y fácilmente accesible que permite la detección de tumores y visceromegalias (1,4).

La vigilancia es esencial para todos los pacientes con hemihipertrofia, y su objetivo es identificar las neoplasias en fases iniciales, ya que el pronóstico de los pacientes es mucho mejor si se trata de una enfermedad localizada (4).

La ecografía se realizará de forma inicial a todos los pacientes con hemihipertrofia y su periodicidad dependerá del riesgo tumoral. Generalmente, se han establecido cada tres meses, no menos de tres veces al año, hasta los 5-7 años, siendo hasta los 7 años si se trata de condiciones como el SBW o determinadas mutaciones genéticas asociadas a Tumor de Wilms familiar (4).

Otros autores amplían el período de realización de las ecografías hasta los 8 años de edad en los pacientes con Síndrome de Beckwith Wiedemann (12-14).

Este plan de seguimiento mediante ecografía permite obtener información temporal de la evolución de los pacientes, al valorar las estructuras que suelen afectarse con más frecuencia, riñón (Tumor de Wilms), e hígado (Hepatoblastoma).

En este segundo caso, la vigilancia también puede llevarse a cabo mediante determinaciones seriadas de alfa-fetoproteína, marcador tumoral de hepatoblastoma que permite detectar las alteraciones hepáticas antes de que sean visibles en la ecografía (1,4).

2.1. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Beckwith Wiedemann es el síndrome de sobrecrecimiento más común en la infancia.

Este hecho junto a su gran asociación con el desarrollo de tumores embrionarios malignos, es lo que determina la trascendencia de la enfermedad y hace que un estudio completo en estos niños sea de vital importancia.

Debido al gran peso que tiene el síndrome de Beckwith Wiedemann en el estudio de la hemihipertrofia, y en base al caso clínico que se presenta, se va desarrollar y explicar en profundidad esta patología.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La información para la realización de este trabajo ha sido obtenida de diversas fuentes.

Se ha realizado una búsqueda de publicaciones en las principales bases de datos como *PubMed*, *MedLine* y *Scielo*, usando las **palabras clave**:

“isolated hemihypertrophy”, “overgrowth syndrome”, “hemyhypertrophy”, “Beckwith Wiedemann syndrome”, “diagnosis”, “clinical features”, “epidemiology” y “tumor risk”.

Se han aplicado los **filtros**: “Infant” y “Female” para restringir el número de publicaciones y obtener aquellas más recientes con la información de interés en base al caso clínico de estudio.

De los resultados obtenidos, se han seleccionado artículos, revisiones (“reviews”) y presentaciones de casos (“case reports”) publicados en revistas científicas.

Algunas de estas revistas son *Pediatric*, *Blood and Cancer*; *European Journal of Medical Genetics*, *The Journal of The Royal Society for the Promotion of Health*, *Sao Paulo Medical Journal*, *American Journal of medical genetics*. *BMS Medical Genetics*, *The Turkish Journal of Pediatrics*, entre otras.

Varios de estos artículos han sido publicados en la editorial *Elsevier* y *Wiley*.

Se ha suplementado la búsqueda de información en:

- Sociedades científicas como la *Asociación Española de Pediatría (AEPED)*, seleccionando un artículo publicado en su revista científica *Anales de Pediatría*, con objeto de conocer en mayor profundidad y de forma global el síndrome de Beckwith Wiedemann.
- *GoogleAcademic*, herramienta a través de la cual se localiza una tesis doctoral del Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital La Paz de Madrid (INGEMM) y la

Universidad Autónoma de Madrid, que aporta información relevante sobre la genética de la patología.

Se han realizado búsquedas adicionales a través de *PubMed* sobre los distintos síndromes citados en el trabajo para obtener la información más adecuada de cada uno de ellos (síndrome de Proteus, Simpson-Golabi, etc).

Por último, el caso clínico que se presenta parte de mi rotación en Pediatría. La información sobre la paciente ha sido aportada por la Dra. Teresa Cenarro, Pediatra de Atención Primaria en el Centro de Salud José Ramón Muñoz Fernández, de Zaragoza.

4. SÍNDROME DE BECKWITH WIEDEMANN

4.1. PREVALENCIA

A diferencia de la gran variedad de artículos referidos a la clínica y genética de este síndrome, los estudios epidemiológicos no son tan comunes (15).

Aunque el síndrome de Beckwith Wiedemann es el trastorno de sobrecrecimiento genético más común, los datos sobre su epidemiología son escasos y las estimaciones sobre su aparición presentan una amplia variabilidad (16).

En algunos trabajos la prevalencia estimada en el nacimiento es de 1 cada 13.700 (2,11-13,17,18), otros la estiman en 1 cada 12.000 (8,18) y el último dato registrado sobre prevalencia es de 1 por cada 10.340 recién nacidos vivos (16).

Partiendo de la base de que existe muy poca información a este respecto, los rangos de prevalencia estimada a nivel mundial del síndrome de Beckwith Wiedemann van desde 1 cada 10.340 hasta 1 por cada 76.923 (estudios desde 1970 hasta 2013) (15).

Es importante tener en cuenta que, los datos publicados sobre la prevalencia se refieren únicamente a los niños nacidos vivos, y no existe información sobre las muertes fetales ni de las interrupciones del embarazo tras el diagnóstico ecográfico prenatal (15).

Además, se considera que esos valores de prevalencia están sesgados porque existen casos en los que el síndrome no llega a ser diagnosticado. Este infradiagnóstico se debe a manifestaciones atípicas o de menor expresividad clínica (8,17,18).

La incidencia es igual en ambos sexos, excepto en el caso de los gemelos homocigóticos en los que existe un fuerte predominio en el sexo femenino.

Esta variación tan grande y la falta de conocimiento sobre la prevalencia de dicha enfermedad, obliga a la realización de estudios epidemiológicos basados en poblaciones con muestras amplias que permitan una adecuada valoración.

La EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), una amplia red europea de registros sobre anomalías congénitas basada en la población, inició una estrategia de recogida de datos con el objetivo de realizar una estimación más exacta de la enfermedad (15), que se basa en el registro sistemático de los casos en base a los estudios genéticos, la existencia de tumores y anomalías como los pliegues del pabellón auricular, de tal forma, que permita una comprobación más homogénea de los números y una estimación real del síndrome a nivel europeo (15).

En Europa, la prevalencia estimada del síndrome de Beckwith Wiedemann es de 3.8 por cada 100.000 nacimientos o 1:26.000 (15).

Un rasgo a destacar, es que la prevalencia del SBW se puede ver incrementada en los casos de niños que han sido concebidos por técnicas de reproducción asistida, debido a un aumento en el riesgo de imprinting genético (15,18,19).

4.2. GENÉTICA

El 85% de los casos del síndrome de Beckwith Wiedemann son esporádicos, y alrededor del 10-15% son heredados, presentando un tipo de herencia autosómica dominante, de expresión variable y penetrancia incompleta (2,14,16-18).

Durante el estudio del paciente, la evaluación familiar debe ser completa dada la gran diversidad fenotípica que puede presentarse (8).

El SBW se debe a diferentes anomalías genéticas o epigenéticas que afectan al brazo corto del cromosoma 11, más específicamente a la región 11p15, en la que se encuentran diversos genes relacionados con el crecimiento celular (14,16-18,20).

Esta región cromosómica sufre el proceso de *imprinting* o impronta genómica, fenómeno de regulación genética, por el cual la expresión de cada alelo de un gen viene determinada en función de su origen parental (materno o paterno) (2,8,13,18,21).

Por tanto, es el sexo del progenitor del que han sido heredados el que activa o silencia al gen.

Para el desarrollo adecuado se necesita el ADN procedente de ambos progenitores (mitad de contribución materna y la otra mitad paterna) (18).

La mayor parte de nuestros genes se expresan a través de sus dos alelos, el materno y el paterno. Sin embargo, existen algunos que lo hacen únicamente desde un solo alelo, de tal forma que uno de ellos no se transcribe (21).

El *Imprinting* genómico consiste en un proceso de adición de grupos metilo en el ADN, que no modifica la secuencia de nucleótidos de esos genes (13,21). Los grupos metilo pueden estructurar a la cromatina con una conformación que impida el acceso a los genes, y por tanto que se hagan inactivos a la transcripción.

Por ello, no serán expresados (21). Estos genes, se dice que están marcados (*imprinted*).

El marcaje (*imprinting*) tiene lugar durante la gametogénesis (formación de las células germinales), de modo que, tras la concepción, los genes no se expresaran en el alelo que esté marcado (materno o paterno) (13,20,21). En función del origen del que se haya heredado el gen (madre o padre) estarán marcados o no.

Los genes con impronta genómica se distribuyen en dominios cromosómicos donde se sitúan muy próximos unos de otros, lo que supone que su mecanismo de regulación es común (21).

En la región 11p15, los genes *imprinted* se agrupan en dos dominios, que están regulados mediante las regiones de control de Imprinting (ICR) o regiones de metilación (DMR), que se encargan de su metilación (8,13,18).

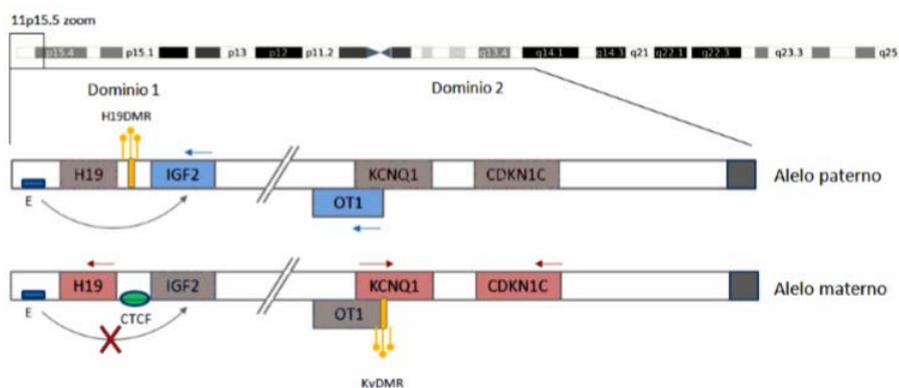


Figura 1. SBW locus y su regulación. En los dos alelos se representan en azul y en rosa los genes de expresión paterna y materna respectivamente. Las flechas indican el sentido de lectura, las barritas amarillas la metilación en los centros de imprinting (22).

Dominio 1

De localización telomérica, contiene dos genes, IGF2, y H19 (8,22) e incluye el centro de imprinting 1, denominado H19DMR (*Differentially Methylated Region*).

El **IGF2** es un gen marcado a nivel materno (*imprinted*) y, por tanto, se expresa en el alelo de origen paterno. La proteína que codifica IGF2 es un factor de crecimiento *insulina-like* (*Insulin-like Growth Factor 2*), que tiene un papel importante en el crecimiento fetal (8,13,22).

Su expresión es tejido-específica, presentando una fuerte asociación con los órganos afectados en el SBW (22).

El **H19** está silenciado a nivel paterno (*imprinted*), por lo que tiene expresión materna. Este gen codifica un ARNm no traducido, pero que es activo biológicamente actuando como supresor tumoral (8,22).

El **centro de imprinting H19DMR** es de *imprinting* paterno, es decir, metilado en el cromosoma paterno (2,15,22). Es una región de metilación diferencial que regula la expresión de IGF2 y H19. Con el DMR no metilado, el imprinting silencia la expresión de H19 en el alelo paterno, de tal forma que se exprese en el alelo materno (22).

Dominio 2

De localización centromérica, contiene un espectro de genes, tres de los cuales están implicados en la aparición del SBW: **KCNQ1** Y **CDKN1C**, de expresión materna, y el transcrito paterno **KCNQ1OT1** (8,22). Además, se incluye el centro de imprinting 2 materno, denominado **KvDMR** (2,22).

El gen **KCNQ1**, codifica para una subunidad formadora de un canal de sodio dependiente de voltaje. Tiene *imprinting* paterno y se expresa de forma materna en la mayoría de los tejidos excepto en el corazón (8,22). Está relacionado con diversos síndromes de arritmias cardíacas (22).

KCNQ1OT1 es un gen cuya transcripción, que tiene lugar en el alelo paterno, es antisentido respecto a **KCNQ1**. Su final 5' se superpone con **DMR2 (KvDMR)**, de tal forma que, **KvDMR** al estar metilado en el alelo materno, silencia a **KCNQ1OT1** (8,22).

CDKN1C es un gen supresor tumoral que codifica la proteína p57^{KIP2}, que forma parte de la familia de las quinasas inhibidoras dependientes de ciclina, por lo que regula negativamente la proliferación celular. Se expresa también en el alelo materno (8,13,22).

KvDMR es el **centro de imprinting**. Normalmente se encuentra metilado en alelo materno, inhibiendo la expresión de **KCNQ1OT1** de este alelo, y así, permitiendo la expresión de otros genes *imprinting* del dominio 2 (8,22).

Las bases moleculares del *imprinting* incluyen las modificaciones epigenéticas, lo que indica que la regulación de dos alelos idénticos pero de distinto origen parental, será diferente (22).

Los cambios epigenéticos en el locus 11p15 se basan en la metilación diferencial de los centros *imprinting* H19DMR y KvDMR (22). Estas modificaciones constituyen la mayor parte de las causas conocidas del SBW (8,13,14,20,23).

4.2.1. SUBGRUPOS MOLECULARES

El síndrome de Beckwith Wiedemann presenta una base genética muy heterogénea, de manera que diferentes anomalías en la regulación de los genes pueden suponer su aparición.

Podemos distinguir varios subgrupos moleculares responsables del síndrome de Beckwith Wiedemann, cada uno de ellos determinado por una alteración genética característica.

Subgrupos moleculares
Hipometilación KvDMR (DMR2)
Hipermetilación H19DMR (DMR 1)
Disomia uniparental paterna
Traslocación/ inversión /delección materna
Duplicación paterna
Mutación en CDKN1C

La causa molecular más frecuente es la falta de metilación (hipometilación) del centro de *imprinting* centromérico KvDMR (DMR 2), responsable de alrededor del 50% de los casos (8,13,15,23).

Esta alteración se relaciona con pérdida del *imprinting* del KCNQ1OT1, lo que conlleva la expresión bialélica de éste. La falta de metilación en DMR2 supone una disminución en la expresión del CDKN1C, lo que conduce a un incremento de la proliferación celular (13,22).

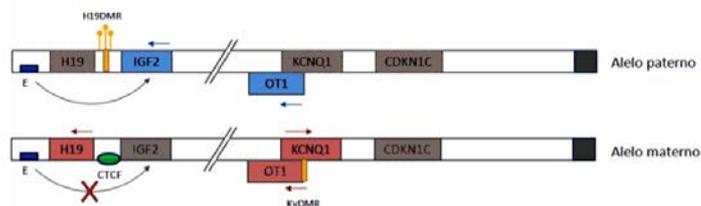


Figura 2. Hipometilación del KvDMR materno. La pérdida de metilación de KvDMR en el alelo materno lleva a la expresión bialélica de KCNQ1OT1 y a la reducción de expresión del CDKN1C (22).

La ganancia de metilación (hipermetilación) del centro de *imprinting* H19DMR (DMR 1) en el alelo es mucho menos frecuente (2-7%). Esta anomalía epigenética provoca la pérdida de expresión del alelo materno H19 y expresión bialélica del IGF2 (8,13,22).

Por tanto, alrededor de un 60% de los casos se debe a una alteración epigenética en uno de los centros de imprinting de la región 11p15 en el alelo materno (20,22,23).

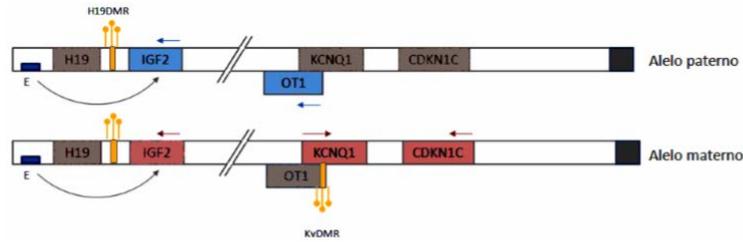


Figura 3. Hipermetilación del H19DMR paterno. La ganancia de metilación de H19DMR en el alelo materno lleva a la expresión bialélica del IGF2 y a la pérdida de expresión de H19 (22).

En torno al 20% de los pacientes con SBW presentan Disomía Uniparental Paterna (DUP), poseen dos copias de 11p15 paternas y ninguna copia de origen materno. Lo que ocurre en estos casos es un mosaicismo somático (8,13-15,21).

Esto conlleva el aumento de la expresión de IGF2 y la disminución de la expresión de H19 (22).

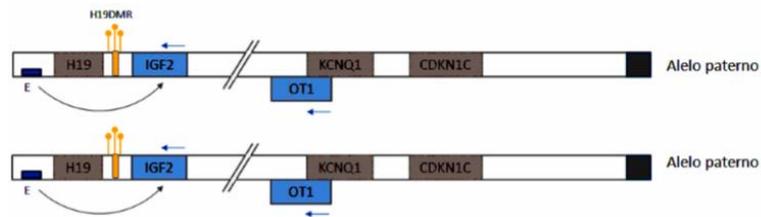


Figura 4. Disomía uniparental paterna (UDPp). La presencia de dos copias paternas lleva a la sobreexpresión de IGF2 y a la disminución de la expresión CDKN1C (22).

La presencia de DUP en mosaico sugiere que se trata de un fenómeno que tiene lugar después de la fecundación (20,21). Es una alteración postcigótica de la división celular en la cual surgen dos líneas celulares en el embrión, una normal y otra en la que ambos 11p15 homólogos son de contribución exclusivamente paterna (13). Este hecho supone que dicha alteración solo se halle en algunos tejidos (19,20).

El fenotipo de los pacientes presenta una gran asociación con el grado de mosaicismo y la localización de dicho defecto en los distintos tejidos, ya que se ha observado un alto porcentaje de DUP en los tejidos hiperplásicos (20,22).

Por tanto, hay que tener en cuenta que el 20% mencionado debe considerarse infraestimado, ya que la mayoría de los tejidos somáticos no son válidos para la evaluación de la disomía (8).

Una minoría de casos (1-2%) presentan alteraciones cromosómicas de la región 11p15, como deleciones, traslocaciones, inversiones o duplicaciones (8,13,22).

La traslocación o inversión de 11p15 puede ser esporádica o heredada, y en ese caso, será de transmisión materna (8,15,20). Estas anomalías afectan el KvDMR (DMR2), lo que lleva a la inactivación bialélica de la expresión de CDKN1C, y esto es lo que causa el SBW (22).

Por otro lado, la duplicación de 11p15 también puede ser esporádica o heredada, y en ese caso sería de herencia paterna (8,15,20). Estas duplicaciones suponen la falta de *imprinting* de IGF2 junto con el silenciamiento de H19 (22).

Por tanto, las traslocaciones e inversiones de la región 11p15 son típicamente de herencia materna mientras que las duplicaciones son de origen paterno.

Otro subgrupo molecular causante del SBW son las mutaciones del gen CDKN1C, las cuales suponen en torno a un 10% de los casos esporádicos y casi la mitad, alrededor del 40%, de los casos familiares (8,13,18,22).

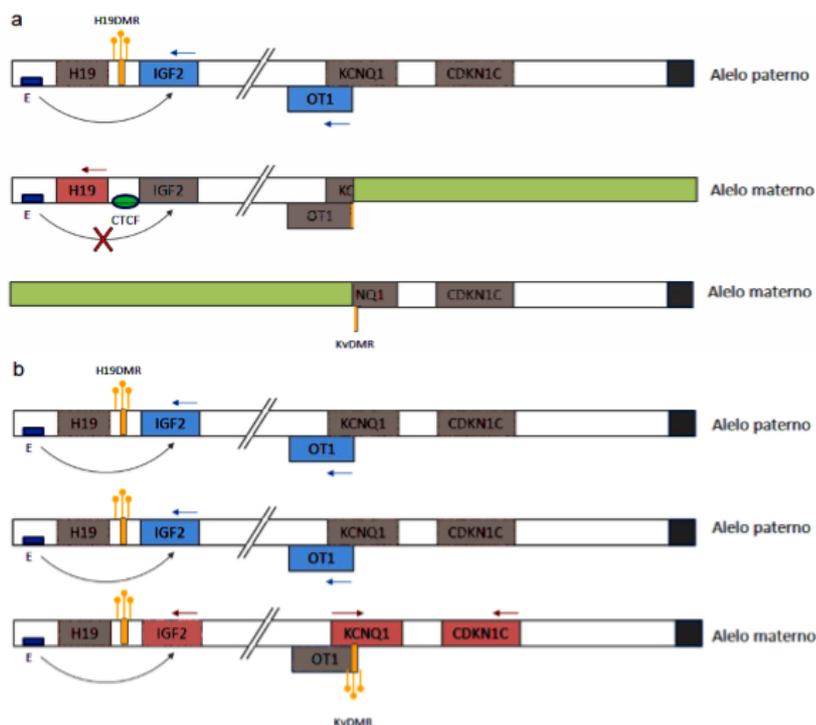


Figura 5. Alteraciones cromosómicas. a) Las translocaciones/inversiones maternas llevan a la inactivación de la expresión de CDKN1C. b) Las duplicaciones paternas llevan al silenciamiento de H19 (22).

4.2.2. ESTUDIO GENÉTICO

El estudio genético de los pacientes con este síndrome es un punto clave para el diagnóstico y para valorar la asociación con distintas manifestaciones clínicas, así como para estimar el riesgo tumoral.

En primer lugar, se lleva a cabo un análisis citogenético convencional con linfocitos obtenidos de sangre periférica y se realiza estudio con tinción de Giemsa. En casos específicos,

se utilizan las bandas de alta resolución y los estudios de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) (2).

En segundo lugar, el análisis molecular tiene como finalidad objetivar una alteración genética concreta. Para ello, se aísla el ADN de los linfocitos presentes en sangre periférica.

El test de metilación del ADN está diseñado para detectar anomalías en los centros de control de *imprinting* (H19DMR y KvDMR) (13). Algunas de las técnicas empleadas en el análisis de metilación son RFLP (fragmentos de restricción de longitud polimórfica), la digestión enzimática mediante el uso de enzimas sensibles y no sensibles a la metilación, así como la secuenciación alelo-específica con bisulfito (2).

En caso de que este test resulte negativo se realizará la secuenciación de CDKN1C, la cual también está especialmente indicada si se trata de un caso con historia familiar positiva y que tiene como objetivo detectar las mutaciones de dicho gen (2,13).

En el estudio de la Disomía Uniparental las técnicas realizadas son RFLP y PCR de marcadores microsatélites (enzimas de restricción Apal/IGF2 y RsaI/H19 del fragmento con polimorfismo) (2).

Hay que tener especial atención en que la presencia de dicha anomalía no se encuentra por igual en el organismo, de tal forma que, el estudio de DUP11 no es sensible en las muestras de sangre puesto que puede no detectarse el mosaicismo.

En esos casos, las muestras de piel y de los tumores son las que aumentan la sensibilidad del test (13).

La obtención de estas muestras requiere biopsia por lo que son métodos más invasivos que, por tanto, estarán indicados en casos específicos (2).

4.2.3. ASOCIACIÓN SUBGRUPO MOLECULAR Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La caracterización del subgrupo molecular correspondiente en el SBW sirve para establecer una serie de relaciones tanto clínicas como de prevalencia tumoral, y así reconocer el cuadro del paciente y sus posibles complicaciones potencialmente graves.

Dentro de las asociaciones entre genotipo/epigenotipo y el fenotipo:

- Pacientes con DUP paterna 11p15 desde el punto de vista clínico presentan una clara relación con la presencia de hemihipertrofia, así como una predisposición tumoral aumentada, principalmente tumor de Wilms, con respecto a otros subgrupos moleculares (8,13,19,22,23).

- Además, este grupo de pacientes suele presentar anomalías renales que, en algunos casos, son las que preceden al desarrollo tumoral (15).

- La hipometilación en DMR2 se corresponde con presencia de onfalocele, hemihipertrofia, pliegues y surcos en pabellón auricular, anomalías renales y la incidencia de gemelos monocigóticos (8,14,15,22).

- En el caso de mutaciones en CDKN1C, también existe una asociación con la presencia de onfalocele, paladar hendido y polidactilia (8,22).

- La hipermetilación en DMR1 (H19DMR) se relaciona con la presencia de visceromegalia y anomalías renales (14,15).

- En pacientes con duplicaciones 11p15 se ha observado un cierto grado de retraso mental (8,22).

Según un estudio realizado en 2018, las asociaciones epigenotipo-fenotipo que han demostrado resultados significativos son las referidas a tres características clínicas: pliegues en el pabellón auricular, visceromegalia y tumores embrionarios (14).

4.2.4. PREDISPOSICIÓN TUMORAL SEGÚN SUBGRUPO MOLECULAR

Se debe considerar que existen distintos grados en el riesgo de desarrollo de tumores en función del subgrupo molecular de que se trate.

- Los pacientes con DUP paterna 11p15 y con hipermetilación de DMR1 (H19DMR) tienen un alto riesgo neoplásico, preferentemente tumor de Wilms y hepatoblastoma (8,13,14,22,23).

- Los pacientes con hipometilación de DMR2 (KvDMR) tienen riesgo neoplásico bajo siendo menos frecuente el tumor de Wilms en este subgrupo, aunque son susceptibles a otro tipo de tumores (8,13,22). Se ha observado en los pacientes con este defecto la aparición de rhabdomyosarcoma y hepatoblastoma (2).

Los dos perfiles de predisposición tumoral distintos son el resultado de la disrregulación del dominio telomérico con respecto al centromérico y, por tanto, estos defectos en el imprinting activan distintas vías genéticas en la génesis de tumores embrionarios (2).

- Se ha observado que los casos con mutación del gen CDKN1C tienen mayor predisposición al desarrollo de neuroblastoma (13,14).

4.2.5. GEMELOS MONOCIGOTICOS DISCORDANTES EN SBW

La incidencia de gemelos monocigóticos está incrementada en el síndrome de Beckwith Wiedemann, predominando en el sexo femenino. El tipo más frecuente es monocorial diamniótico.

En parejas discordantes, el estudio de fibroblastos de la piel demuestra que únicamente el individuo afectado presenta las alteraciones moleculares: metilación de DMR2 y expresión

bialélica de KCNQ10. Por tanto, en una pareja de gemelos, uno muestra el fenotipo de la entidad y el otro muestra un fenotipo normal o parcial (8,22).

4.2.6. TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y SBW

Las técnicas de reproducción asistida favorecen los defectos de imprinting en DMR2 (15), lo cual incrementa la incidencia de este síndrome.

Dentro de los procedimientos que pueden influir en el proceso de impronta genómica se incluyen los protocolos de estimulación celular, las técnicas biológicas, la maduración de gametos y la transferencia de embriones (8,22).

4.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SBW se basa en una serie de criterios clínicos establecidos, y en la mayoría de los casos se confirma mediante el estudio citogenético y molecular (15).

El reconocimiento del síndrome de Beckwith Wiedemann clásico no resulta complicado ante la presencia de las características clínicas típicas y/o con historia familiar positiva. Sin embargo, existe una serie de formas atípicas, o casos de hemihipertrofia aislada con alteraciones genéticas o epigenéticas en 11p15, cuyo diagnóstico presenta mayor dificultad y puede que no sea tan evidente en el nacimiento o en los primeros años de vida (15).

Recientemente, se ha introducido el concepto de **Espectro Beckwith Wiedemann** (15), que incluye:

- Pacientes con diagnóstico clínico de SBW con presencia o ausencia de modificaciones (epi)genéticas en la región 11p15.
- Pacientes con una manifestación atípica del síndrome que no tienen características cardinales suficientes o sugestivas para el diagnóstico clínico, pero que tienen un defecto genético o epigenético en 11p15.
- Pacientes que solo presentan sobrecrecimiento aislado y defecto (epi)genético en el locus SBW.

A lo largo de los años, se han ido modificando los criterios para el diagnóstico desde un punto de vista clínico. El elevado número de distintas anomalías hace necesaria su división en manifestaciones mayores y menores (8).

El sistema introducido más recientemente se basa en una escala que, designa dos puntos a cada una de las características cardinales (mayores) del síndrome, y un punto a las características sugestivas del mismo (menores).

Características cardinales (2 puntos)
Macroglosia
Onfalocele
Sobrecimiento lateral (hemihipertrofia)
Nefroblastomatosis o tumor de Wilms multifocal y/o bilateral
Hiperinsulinismo (durante más de una semana)
Citomegalia de la corteza adrenal
Displasia mesenquimal placentaria
Adenomatosis pancreática

Características sugestivas (1 punto)
Peso al nacer > percentil 97 (2 Desviaciones Estándar)
Nevus flammeus
Polihidramnios y/o placentomegalia
Pliegues y/o hendiduras en pabellón auricular
Hipoglucemia transitoria
Tumores típicos del espectro SBW: TW, hepatoblastoma, Ca adrenal, neuroblastoma
Nefromegalia y/o hepatomegalia
Hernia umbilical y/o diástasis de rectos

El diagnóstico clínico requiere una puntuación mayor o igual a cuatro puntos en esta escala (15).

Este *score* es el consenso más actual para establecer el diagnóstico clínico del síndrome. Sin embargo, hay una serie de características que no se presentan de forma tan frecuente pero que también forman parte del cuadro.

Periodo prenatal

Se pueden observar una serie de hallazgos relacionados con la gestación. Polihidramnios, placentomegalia y engrosamiento del cordón umbilical son algunos de ellos (8,14,18).

En una parte de los casos, la placenta se ve afectada por displasia mesenquimal (8,15).

La existencia de macrosomía, que hace referencia a un peso y/o talla por encima del percentil 90 (18) y onfalocele intraútero también debe hacernos pensar en un espectro Beckwith Wiedemann (8,18,19).

La presencia de macrosomía y polihidramnios puede desencadenar un inicio precoz del parto, lo que provoca un incremento en la muerte perinatal (8,18,24). La prematuridad ocurre en un 27% de los casos (8,18).

La mortalidad perinatal se debe a complicaciones como la prematuridad, la hipoglucemia neonatal, los defectos respiratorios y nutricionales derivados de la macroglosia, y en menor medida a cardiomiopatías. La mortalidad de estos niños alcanza hasta el 20% (8,18,24).

Tras el nacimiento, las características clínicas son muy diversas, incluyendo todas presentes en la escala y algunas que se observan con menor frecuencia.

Características craneofaciales

Las manifestaciones faciales incluyen nevus flammeus, hipoplasia mediofacial, pliegues infraorbitarios, paladar hendido y macroglosia (8,13,15,18).

Las alteraciones del pabellón auricular que pueden aparecer de forma unilateral o bilateral son muy distintivas del síndrome: apéndices auriculares, hendiduras en la parte posterior del hélix o surcos en la región del lóbulo de la oreja. (8,14,17-19).

A nivel del cráneo, se puede observar en algunos casos occipucio prominente (8,18).

Anomalías cardíacas

En el síndrome de Beckwith Wiedemann también podemos encontrar una serie de malformaciones cardíacas congénitas (8,14,17,18,24).

Puede tratarse de cardiomiopatías, alteraciones estructurales o cardiomegalia (13-15,18). La presencia de esta última es común, a diferencia de la cardiomiopatía, cuya aparición es rara (8,13). El defecto en el septo ventricular es la anomalía cardíaca más frecuente (8).

Anomalías renales

El riñón presenta un aumento en el número de lóbulos junto con un parénquima renal desorganizado (8).

La afectación renal se basa en un proceso de displasia medular (8,14), que implica un incremento relativo del estroma con la presencia de túbulos colectores inmaduros y muy separados entre sí.

Otras de las alteraciones que se pueden observar en el riñón son hidronefrosis, nefrolitiasis y el desarrollo posterior de espongiosis medular renal (8,13,14).

Los defectos renales se asocian a los pacientes con hipometilación DMR2, hipermetilación DMR1 o DUP11p15 (23).

Anomalías en la glándula adrenal

En el SBW, la citomegalia de la corteza adrenal es muy específica (8,13,14,18), siendo de gran utilidad en el análisis patológico de los fetos que han sufrido aborto (13). Suele presentarse de forma difusa y bilateral (14).

Este fenómeno se puede ver acompañado de hiperplasia medular adrenal (8).

Anomalías en el páncreas

El páncreas también sufre un proceso de hiperplasia que afecta tanto a ductos, acinos y a los islotes de las células de Langerhans(8).

La afectación en las células de Langerhans, conlleva la aparición de hiperinsulinismo, lo que justifica su estrecha asociación con la presencia de hipoglucemias severas (18,24).

Otras alteraciones relevantes

La visceromegalia es otra de las características típicas en el SBW. Este aumento de tamaño afecta a órganos intraabdominales, entre los que se incluyen hígado, riñones, bazo, páncreas y glándulas adrenales (8,14,17). La nefromegalia y hepatomegalia son las que se observan en la mayor parte de las ocasiones.

El fenómeno de hiperplasia puede afectar también a vejiga, útero, ovarios, testículos y timo (8,18). En el SBW es frecuente encontrar criptorquidia (8,23,24).

Son también muy significativos los defectos de la pared abdominal. Aparecen de mayor a menor frecuencia, onfalocele, hernia umbilical o diástasis de rectos (8,14,17,18).

Como ya se ha descrito anteriormente, una de las manifestaciones mayores es la hemihipertrofia. En muchos casos, junto con la macrosomía, es el signo guía para la identificación de esta patología. La hemihipertrofia generalmente, afecta a un segmento corporal y conduce a un crecimiento desigual de un lado del cuerpo con respecto al otro. Además, presenta un riesgo tumoral más elevado.



Figura 6. Apariencia de la lengua, las piernas y el pabellón auricular. Macroglosia, se aprecia una desviación de la línea media de la lengua hacia la izquierda (A). La pierna derecha es hipertrófica. Se observan pliegues en el lóbulo de la oreja (C)(20).

Alteraciones analíticas

En los hallazgos de laboratorios se encuentran una serie de desequilibrios asociados al síndrome de Beckwith Wiedemann (8,13,17,18):

Alteraciones analíticas (8,18)	Frecuencia aparición (8,18)
Hipoglucemia	54%
Hiper calciuria	22%
Policitemia	20%
Hipocalcemia	5%
Hipercolesterolemia, hiperlipidemia	2%

Se debe prestar especial atención a la hipoglucemia, debido a que la hipoglucemia neonatal severa puede provocar secuelas neurológicas o incluso la muerte en el recién nacido, y los profesionales deben estar preparados para dicha complicación (8).

Generalmente se produce una regresión espontánea de la misma en los primeros meses de vida (8,18).

En algunos casos, la hipoglucemia es muy severa debido a la presencia de hiperinsulinismo, relacionado con la hiperplasia de las células de Langerhans en el páncreas (18).

La hiper calciuria puede indicar la presencia de una anomalía renal primaria subyacente (18).

Alteraciones metabólicas

Se ha observado que algunos de los pacientes con síndrome de Beckwith Wiedemann presentan hipotiroidismo (8,18).

Alteraciones del crecimiento

Los niños que padecen este síndrome tienen una edad ósea avanzada (8,13,14), particularmente durante los primeros 4 años de vida (8).

En algunos casos, se puede observar un ensanchamiento de las metafisis y engrosamiento de la cortical en los huesos largos (8).

Desarrollo intelectual

En lo que refiere al desarrollo mental, éste es normal en la gran mayoría de los pacientes. Sin embargo, puede verse un cierto retraso en el mismo en una serie de situaciones: duplicación del 11p15, hipoglucemia incontrolada o como complicación de la prematuridad (8,18).

Los pacientes con síndrome de Beckwith Wiedemann con disomía uniparental paterna 11p15, tienen una incidencia aumentada de dificultades en el aprendizaje (8,22).

4.3.1. COMPLICACIONES

Algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Beckwith Wiedemann constituyen por sí mismas complicaciones del cuadro que requieren tratamiento específico.

En otros casos determinadas manifestaciones derivan en una serie de problemas que es necesario paliar con el fin de evitar consecuencias futuras en el niño.

Complicaciones más relevantes derivadas de
Hemihipertrofia
Hipoglucemia
Defectos de la pared abdominal: onfalocele, hernia umbilical
Anomalías renales
Macroglosia
Tumores embrionarios

Hemihipertrofia

Puede provocar en el paciente dolor, cojera y cambios degenerativos óseos de forma precoz, así como atrapamiento nervioso periférico, aunque este último suele ser infrecuente.

La discrepancia de tamaño en los segmentos corporales puede suponer un problema estético en el niño, que le lleve al retraimiento social, baja autoestima y estrés psicológico (1).

Hipoglucemia

Es una de las alteraciones con mayor relevancia por sus consecuencias potencialmente graves. La glucosa es imprescindible para el funcionamiento cerebral, por lo que una hipoglucemia severa, puede provocar convulsiones, y si no se trata de forma inmediata, retraso en el desarrollo intelectual (18).

Evitar las secuelas neurológicas y la muerte perinatal es el objetivo principal en un recién nacido con hipoglucemia (8,18).

Defectos de la pared abdominal

Los pacientes con onfalocele y hernia umbilical requieren tratamiento quirúrgico, por lo que sus complicaciones se centran principalmente en las propias de la cirugía abdominal, así como las derivadas de la exposición visceral al medio. La intervención puede provocar un compromiso ventilatorio, del retorno venoso y del aporte sanguíneo intestinal. El fin es evitar la

hemorragia y la infección, por lo que en el abordaje perioperatorio del paciente hay que tener especial relevancia en estas complicaciones (18).

Alteraciones renales

Las anomalías renales pueden suponer la pérdida progresiva de la función renal y la degeneración tumoral del mismo. Los pacientes con estas alteraciones suelen estar asintomáticos, aunque presentan con frecuencia infecciones del tracto urinario, y dolor en flanco debido a los cálculos litiásicos (8).

Macroglosia

Es una manifestación típica del SBW que aparece en el 80% de los casos (18) y que presenta distintos grados de severidad.

En los casos graves, cuando es muy pronunciada, puede provocar dificultad respiratoria y alimentaria (8,18,20).

La persistencia en el tiempo de dicha anomalía, lleva a la aparición de infecciones respiratorias altas de repetición, problemas en el lenguaje y deformidades de la articulación mandibular como la fijación de una mordida abierta (8,13,18,20).

Existen algunos pacientes que desarrollan prognatismo, a pesar de haber recibido tratamiento quirúrgico reductor, aunque hay que tener en cuenta que este hecho es difícil de valorar porque puede ser relativo a la hipoplasia facial (8).

Tumores

La manifestación más importante del SBW es el desarrollo de tumores embrionarios. La predisposición a neoplasias supone el problema clínico más destacado (18). En torno al 7,5% de los pacientes acaba desarrollando algún tumor (8,13,14,17,18,20).

Las complicaciones propias de los mismos son las más graves. La más preocupante es la diseminación metastásica a otros órganos y finalmente la muerte. Es imprescindible en un paciente con SBW prevenir su aparición mediante una estrategia basada en el seguimiento y vigilancia activa de forma periódica.

Además, hay complicaciones propias del tratamiento tumoral (RT, QT, cirugía), como aparición de un nuevo tumor en otra localización, inmunodepresión, hipertensión (TW), etc.

La neoplasia más frecuente es el tumor de Wilms o nefroblastoma, seguido por el hepatoblastoma. Otros tumores relacionados con esta patología, menos comunes son neuroblastoma, carcinoma adrenocortical y rhabdomyosarcoma (2,8,13,14,17,18,24).

El riesgo es todavía mayor si se acompaña de hemihipertrofia , nefromegalia o nefroblastomatosis (8,18,19,24), siendo la nefromegalia persistente el principal factor de riesgo para el desarrollo de tumor de Wilms (24).

Hay que tener en cuenta que, niños con macroglosia, macrosomia o hemihipertrofia aislada pueden presentar una anomalía molecular en mosaico relacionada con SBW, y que su susceptibilidad a neoplasias es similar a la de los niños diagnosticados del Síndrome (13).

Además, como ya se ha descrito, existe una estrecha relación entre el incremento en el riesgo tumoral y determinados subgrupos moleculares, de tal forma que, la disomia uniparental 11p15 y la hipermetilación en DMR1 (H19) son los hallazgos genéticos que presentan el riesgo más elevado (8,13,14,18,22).

De forma esporádica, el tumor de Wilms generalmente se presenta alrededor de los 4-5 años y el hepatoblastoma se desarrolla más frecuentemente a los 2 años (18). El 90% de los hepatoblastomas tienen lugar antes de los 4 años (4).

Tipo de tumor	Edad media de aparición
Tumor de Wilms	4-5 años
Hepatoblastoma	2 años

Se ha observado que el diagnóstico de tumor de Wilms en pacientes con SBW, y por tanto, con predisposición genética, tiende a ser en edades más tempranas, en torno a los 2-3 años (19,23).

4.3.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen diversos **síndromes de sobrecrecimiento** que presentan características similares a las del SBW, como son el síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, síndrome de Perlman o el síndrome de Sotos (8,15,18).

Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel

Se debe a mutaciones del gen GPC3 (8,25) que codifica la proteína GPC3, que forma parte de la familia de los glipicanos, que interviene en la regulación de las señales celulares de los factores de crecimiento de los fibroblastos (25).

El GPC3 se expresa de manera específica a nivel tisular, presentando un pico de expresión durante el desarrollo del tejido embrionario y una disminución en los tejidos maduros (25).

Comparte alguna característica clínica con el SBW, como la macrosomía, macroglosia, hepatoesplenomegalia, hiperplasia de los islotes de Langerhans y displasia renal (8,18,25).

También incluye una serie de manifestaciones propias que no se encuentran en el SBW como macrocefalia, facies típica, múltiples pezones, polidactilia y anomalías esqueléticas (8,18,25). Además, suele presentar hipotiroidismo, el cual es mucho menos frecuente en el SBW (25).

Al igual que con el SBW, los pacientes también tienen incrementado el riesgo de desarrollo tumoral como tumor de Wilms y hepatoblastoma: sin embargo, la incidencia de defectos cardíacos congénitos es mayor en este trastorno (8,18,25).

Síndrome de Perlman

Es un trastorno autosómico recesivo (8,26) producido por mutaciones en el gen DIS3L2 (26).

Al igual que el SBW, se presenta con macrosomia, nefromegalia, hepatomegalia e hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos, lo cual produce hipoglucemia (8,18,26).

El síndrome de Perlman y el de Beckwith Wiedemann comparten muchas manifestaciones clínicas, aunque hay dos que son distintivas: la macrocefalia y el dismorfismo facial característico. Los pacientes con Perlman tienen una cara redondeada, con ojos profundos, depresión del puente nasal, labio superior evertido, orejas de inserción baja y micrognatia (8,18,26).

El diagnóstico de este síndrome durante la gestación es muy importante ya que tiene una alta mortalidad perinatal. Los hallazgos que se pueden observar en la ecografía son: polihidramnios, macrosomia, visceromegalia, nefromegalia y ascitis fetal (26).

El diagnóstico prenatal puede resultar muy difícil puesto que dichas características se superponen en diversos síndromes. El signo intraútero más destacado que permite diferenciarlo del SBW es la ascitis fetal (26).

Síndrome de Sotos

Se debe a una mutación heterocigótica en NSD1, que es responsable al menos del 75% de los casos (27).

Se caracteriza por sobrecrecimiento, facies característica (18), discapacidad intelectual, alteraciones en el comportamiento, escoliosis y pérdida de audición y visión. Estos pacientes, además, pueden presentar anomalías a nivel cardíaco, renal y cerebral (27).

En los últimos años, se ha observado un aumento en la asociación del síndrome de Sotos con la hipoglucemia congénita hiperinsulinémica, aunque el mecanismo responsable de la misma, todavía es desconocido (27).

Estos trastornos constituyen el diagnóstico diferencial fundamental de la patología (28).

Debido a que la mayoría de los pacientes con SBW presentan **hemihipertrofia**, también se incluye en el diagnóstico diferencial, la hemihipertrofia aislada (8,18) y todos los síndromes que son causa de la misma como la neurofibromatosis I, Silver Russel y Klippel Trenaunay (28).

Por último, hay que añadir otros trastornos de menor semejanza y más raros pero que asimismo guardan relación con el SBW como el síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN y la trisomía 8 en mosaico (8,15,28).

4.4. MANEJO DEL PACIENTE Y TRATAMIENTO

El síndrome de Beckwith Wiedemann tiene una clínica muy heterogénea, por lo que el tratamiento de cada uno de los defectos del paciente se llevará a cabo de forma independiente, aunque con un equipo multidisciplinar.

Como los signos clínicos y las complicaciones pueden ser de gravedad variable y difieren según la edad, el abordaje de los pacientes con SBW se establece por edades.

Evaluación prenatal

Mediante controles ecográficos periódicos de la gestante pueden observarse una serie de hallazgos sugestivos de la enfermedad como polihidramnios, placentomegalia, macrosomía y onfalocele (8,13,19).

La presencia de estos signos supone la realización de un control estricto del embarazo y según la evolución del mismo, la programación del parto en caso de onfalocele o macrosomía importante (19).

Es de especial relevancia la realización de un seguimiento exhaustivo en gestaciones múltiples y en las que se han obtenido por técnicas de reproducción asistida, ya que tienen un riesgo más elevado de aparición (15,19).

Sospecha prenatal SBW
Valorar la realización de las evaluaciones periódicas de la gestante por parte de un equipo obstétrico experto en este tipo de patologías (19)
Considerar la realización de amniocentesis para obtener muestras que puedan ser analizadas genéticamente y que apoyen el diagnóstico (13)
Avisar al equipo de neonatología de la probable patología para que estén preparados ante las posibles complicaciones que puedan aparecer en el recién nacido (19)

Recién nacido

El síndrome de Beckwith Wiedemann se asocia a prematuridad, macroglosia, macrosomia e hipoglucemia en el nacimiento, por lo que estos serán los puntos clave en la evaluación del paciente de forma inmediata al nacer (13).

Es importante conocer la edad gestacional del feto y si su desarrollo intraútero ha sido adecuado o no, ya que un primer escalón a superar son las posibles complicaciones propias de la prematuridad y así evitar la muerte del paciente.

Hipoglucemia

Debido al riesgo tan notable de hipoglucemia que existe en este síndrome, hay que evaluar de forma seriada la concentración de glucosa en sangre para prevenir este problema durante el período neonatal (19).

La detección y tratamiento precoz del descenso de glucosa consigue reducir el riesgo de secuelas neurológicas (8,18).

La hipoglucemia en el período neonatal suele ser transitoria y, al inicio puede requerir infusiones de glucosa en dosis mayores de las estándar pero suele responder bien al tratamiento (8,18).

Si persiste y se prolonga más de 4 días, es necesario descartar la presencia de hiperinsulinismo y considerar el manejo del paciente por parte del equipo de endocrinología (13,18,19).

Macroglosia

Si el paciente presenta macroglosia significativa es imprescindible evaluar la existencia de dificultad respiratoria o alimentaria (13,18,19).

Garantizar la ventilación en el neonato es crucial, por lo que en los casos en los que la macroglosia supone una obstrucción notable al flujo de aire, es necesario asegurar la vía aérea y entubar al paciente (13,18,20).

En algunas ocasiones, la lengua tiene un tamaño tan prominente que resulta muy dificultosa la intubación, teniendo que requerir a la realización de una traqueotomía (20).

La macroglosia también puede generar problemas en la alimentación, llegando a necesitar pezones especiales e incluso sondas orogástricas para asegurar la nutrición del paciente (13,18).

Macrosomia

Al igual que en todo recién nacido, hay que recoger los datos sobre el peso, la longitud y el perímetro cefálico (19) para poder determinar el percentil en el que se encuentra el paciente.

Los niños con SBW presentan en los primeros años de vida percentiles en torno al 97 en talla y peso, y el perímetro cefálico alrededor de 50 cm. Los percentiles empiezan a descender sobre los 8 años, normalizándose en la edad adulta (17).

Onfalocele

Si el paciente presenta onfalocele, es importante proteger el contenido abdominal herniado (18) y realizar una evaluación cardíaca previa a la reparación quirúrgica (13).

Las medidas preoperatorias incluyen el mantenimiento de fluidos y electrolitos, termorregulación, descompresión gástrica, la protección de las vísceras abdominales y profilaxis antibiótica de amplio espectro (18).

Uno de los puntos clave en los neonatos que deben ser sometidos a intervención quirúrgica es el manejo del dolor, tanto previamente como de forma postoperatoria (18).

En los casos en los que el cierre primario no es posible debido al gran tamaño del contenido herniado se utiliza una bolsa quirúrgica que permite la reducción por etapas entre una y dos semanas hasta conseguir finalmente el cierre abdominal (18).

Tras la cirugía, los cuidados del paciente se centran en el balance de fluidos y electrolitos, la cura de la herida, las necesidades nutricionales, y las evaluaciones correspondientes en el progreso de su estudio para optimizar el resultado del paciente (18).

Otros

La cardiomiopatía neonatal suele ser infrecuente y a veces autolimitada (13). En caso de que el niño la presente debe seguir un control por parte de cardiología infantil (19).

En el período neonatal se realiza la medición urinaria del radio calcio/creatinina para comprobar la existencia de hipercalciuria.

Una vez que se conoce o sospecha el síndrome de Beckwith Wiedemann, la vigilancia tumoral debe iniciarse tan pronto como sea posible tras el nacimiento (13).

Manejo de paciente recién nacido
Inspección y exploración general en el menor tiempo posible analizando los puntos clave potencialmente graves en el RN con SBW
Manejo inicial de la vía aérea, estabilización de los niveles de glucosa, y protección del contenido abdominal herniado en el caso de onfalocele.
Monitorización de la glucosa en sangre, electrolitos y la función respiratoria así como la adecuación de la alimentación.
Apoyo e información a las familias sobre el manejo de este tipo de pacientes en las unidades de cuidado intensivo pediátricas

Una vez pasado el período neonatal inmediato se deben recoger los datos clínicos y evaluar la presencia de alguna de las manifestaciones propias del síndrome que no constituyan una urgencia médica. Toda esta información será necesaria para establecer el plan de cuidados individualizado de cada paciente.

En este periodo es crucial educar a los padres sobre la enfermedad y sus posibles complicaciones, darles pautas sobre la monitorización del crecimiento de sus hijos, y sobre los controles oportunos en referencia a la detección temprana de posibles tumores.

Lactante

El período postnatal es el que recoge toda la batería de pruebas para el reconocimiento de las posibles manifestaciones y supone el inicio del seguimiento y vigilancia de los pacientes con SBW al nacimiento.

Es en este momento cuando se tratan algunas de las complicaciones que hayan podido aparecer o se programa su resolución para realizarla cuando el paciente tenga una edad adecuada.

Macroglosia

En algunos casos, la macroglosia tiende a regresar mediante una progresiva acomodación de la lengua a la cavidad oral, con el crecimiento de la mandíbula y otros componentes faciales (8,18).

Si el crecimiento de las estructuras faciales no mejora la condición de la macroglosia moderada-severa, es necesaria la intervención de un equipo craneofacial multidisciplinar constituido por cirujanos maxilofaciales, cirujanos plásticos, otorrinolaringólogos y odontólogos que lleven a cabo una evaluación completa y detallada del problema (13,18) y que valoren si es necesaria la terapia quirúrgica reductora (13,19,20).

La glosectomía debe realizarse tras la estabilización general del paciente, sin que existan problemas respiratorios ni alimentarios.

Respecto a las deformaciones mandibulares y a la oclusión dental, no se recomienda la realización de la glosectomía hasta el año y medio de vida, cuando tiene lugar la oclusión de la decidua dental (20).

Tras la cirugía reductora, el paciente con SBW permanece intubado varios días para asegurar la vía aérea y evitar la obstrucción de la misma por inflamación de la lengua y la faringe (20).

La glossectomía durante la infancia puede resultar insuficiente, ya que el volumen de tejido lingual que se resecciona es limitado debido a las restricciones anatómicas del niño, y a veces se requiere una cirugía adicional en el futuro (20).

En algunos casos, el incremento en el tamaño de la lengua tiene una distribución asimétrica, de tal forma que el volumen es mayor en un lado que en el otro. En estos casos, se ha comprobado que el lado afecto tiene un marcado incremento en la expresión de IGF2 (típico de los pacientes con DUPp) (20).

Todos los niños con macroglosia se benefician de la valoración y terapia del lenguaje por parte de logopedas (8,13). Además, si está indicado clínicamente, es importante una evaluación respiratoria que incluya estudio del sueño (13).

Por tanto, el abordaje del paciente con macroglosia debe incluir cirugía reductora lingual, cirugía ortognática, tratamiento con ortodoncia y terapia del lenguaje (8).

El equipo quirúrgico craneofacial encargado del planteamiento terapéutico de la macroglosia también coordina la cirugía de reparación de los bebés que nacen con paladar hendido y el seguimiento de los que presentan hemihipertrofia facial, por la posible indicación de cirugía plástica en el futuro (13).

Hemihipertrofia

En particular, el crecimiento asimétrico de los miembros inferiores, necesita un estudio y seguimiento por especialistas en traumatología y ortopedia, ya que puede llegar a requerir tratamiento quirúrgico en la pubertad (13,18).

La cirugía generalmente se basa en la realización de epifisiodesis, con el objetivo de equilibrar esa diferencia de longitud (13,18).

El tratamiento es sintomático, tanto en aquellos pacientes que no tienen indicación de cirugía como en los que no tienen suficiente edad todavía para su realización. Este consiste en el uso de alzas, zapatos correctores ortopédicos y tirantes, que permitan al paciente mejorar la marcha y evitar el desarrollo de problemas de espalda o de la deambulación (1).

Discapacidad intelectual

El riesgo de discapacidad intelectual es bajo en el síndrome de Beckwith Wiedemann, por lo que es suficiente con el screening pediátrico de rutina.

En el caso de que exista retraso en el desarrollo intelectual, se deben establecer de forma temprana los programas diseñados para su intervención (13).

Otras alteraciones

Los niños con SBW tienen un riesgo ligeramente incrementado de hipotiroidismo, hiperlipidemia/hipercolesterolemia y policitemia. El screening de dichas alteraciones se incorpora fácilmente en las revisiones pediátricas regulares, sin que sea necesario la realización de ninguna prueba específica (13).

Paciente niño

El abordaje de los niños con SBW, en los que se han realizado las pruebas pertinentes durante el primer año de vida, se centra en el seguimiento y vigilancia.

La actuación médica en este período tiene cuatro objetivos principales.

Manejo del niño con SBW
Detectar la aparición de nuevas manifestaciones clínicas
Evaluar la evolución de los defectos tratados
Realización de terapias programadas previamente o tratamiento necesario ante la presencia de alguna anomalía
Inicio del protocolo de actuación en el SBW (momento del diagnóstico)

1. Reconocer la presencia de nuevas manifestaciones clínicas. Se lleva a cabo mediante estrategias de seguimiento y vigilancia de los pacientes, que permitirán el tratamiento precoz de esas anomalías.

2. Valorar la evolución de los defectos tratados. Por ejemplo, los controles realizados tras la cirugía de onfalocele, para evaluar si la herida y el contenido abdominal se encuentran de forma adecuada.

3. Realización de terapias programadas previamente o tratamiento necesario ante la presencia de alguna anomalía. Por ejemplo, pacientes en espera de ser intervenidos en función de la edad, valoración de un niño con hemihipertrofia facial por parte de cirugía estética.

4. Inicio del protocolo de actuación en el SBW, en el caso de un niño cuya presentación fenotípica es leve y se empieza a evidenciar con la edad. Si empieza a mostrar características clínicas, todos los exámenes y pruebas se iniciarían en ese momento y se formularía su seguimiento individualizado.

La hipercalcemia con o sin nefrocalcinosis, se evidencia de forma más significativa en este marco temporal y debe ser tratada y controlada por el equipo de Nefrología pediátrica (13,18).

En el caso de que se vaya a intervenir quirúrgicamente la hemihiperplasia facial, es en este período infantil/adolescente cuando se lleva a cabo (13).

Además, si fuera necesaria la realización de epifisiodesis para tratar la asimetría de extremidades inferiores, se podría plantear definitivamente su realización una vez que el niño alcanza la pubertad.

Tumor de Wilms

Su aparición durante la infancia es lo que más preocupa a los profesionales. En el momento del diagnóstico de TW en los pacientes con SBW, la mayoría presentan un grado 3-5 de la enfermedad, similar a aquellos TW que aparecen de forma esporádica (23).

Es muy importante tener en cuenta que el enfoque terapéutico difiere al de aquellos niños con TW esporádico, en los que la nefrectomía es generalmente el tratamiento estándar.

Debido al riesgo de desarrollo de tumores metacrónicos, los niños con espectro de SBW u otros síndromes predisponentes a TW se tratan con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía ahorradora de nefronas (nefrectomía parcial) para conservar tejido y función renal (23).

Por tanto, el conocimiento del SBW, al igual que el de otras condiciones predisponentes a TW como la exposición a radiación o la toxicidad por antraciclina, permite un planteamiento terapéutico más apropiado que incluya la cirugía ahorradora de nefronas.

Tratamiento de Tumor de Wilms	
Con predisposición tumoral (SBW)	QT neoadyuvante + Cirugía ahorradora de nefronas
Sin predisposición tumoral (esporádico)	Nefrectomía

El resto de neoplasias, en general, se tratan según los protocolos estándar de Oncología Pediátrica (18).

Adulto

En la edad adulta existen muy pocas características médicas en los pacientes con SBW. Las únicas alteraciones observadas son la displasia medular renal y la disminución de la fertilidad en varones, las cuales son complicaciones infrecuentes y están en asociación con anomalías moleculares específicas (13).

Algunos profesionales incluyen el asesoramiento sobre la posible infertilidad masculina, ofreciendo pautas sobre la valoración de dicha infertilidad y la evaluación del semen (13).

A pesar de ello, hay que tener en cuenta que el síndrome de Beckwith Wiedemann es propiamente pediátrico, por lo que estas recomendaciones se basan en un número limitado de casos (13).

Si se ha podido determinar el subgrupo molecular del SBW, es importante recordar los mecanismos de transmisión de la enfermedad y valorar el riesgo existente en los futuros hijos del paciente (19). Por tanto, la consulta de consejo genético es clave en estos pacientes.

4.5. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

La vigilancia activa tumoral es la que marca la periodicidad y el plan de seguimiento, ya que la posible aparición de neoplasias es el punto que determina la gravedad en todo paciente con SBW. El objetivo de la vigilancia tumoral es la disminución de la mortalidad y morbilidad asociada a los cánceres en la infancia (18).

Paralelamente al método de screening tumoral establecido, se valoran otros parámetros asociados al síndrome que también ocasionan repercusión en el paciente y que hay que tratar.

Control tumoral

El seguimiento en el SBW es similar al que se realiza en los pacientes con hemihipertrofia aislada. Estos planes de vigilancia tienen gran parte de sus características en común dado que existe una asociación evidente entre hemihipertrofia y riesgo tumoral (4).

En todo paciente con SBW o hemihipertrofia aislada debe realizarse un plan de seguimiento con el fin de detectar de forma precoz la aparición de tumores embrionarios. En estos niños la vigilancia debe iniciarse tan pronto como sea posible tras el conocimiento del diagnóstico (13).

El período que comprende desde el nacimiento hasta los 8-10 años de vida es el más importante para la aparición de tumores embrionarios (14,17,18), aunque casi el 95% de los pacientes que los desarrollan son menores de 4 años, siendo la edad media de aparición en torno a los 2 años (19).

La estrategia de control tumoral se basa en:

- Realización de ecografías abdominales periódicas cada 3 meses hasta los 8 años de edad (8,17–19). Después de los 8 años se recomienda una ecografía renal anual hasta la adolescencia (13).

En recién nacidos con SBW puede observarse un incremento en el tamaño de los riñones, uno de ellos significativamente mayor que el otro. Se debe generalmente al SBW asociado a hemihipertrofia y no supone un signo de alarma (13).

- Determinación de alfa fetoproteína (AFP) en sangre. Existe controversia en el límite edad para finalizar la medición de AFP: 3 años (Pardo), 4 años (Mark), 5 años (Cohen), 8 años (Pappas), 10 años (Lapunzina).

Una AFP elevada inicialmente no es causa de alarma, ya que lo que constituye el factor clave para el diagnóstico de hepatoblastoma es la tendencia de la AFP (13).

Este marcador puede estar elevado en los niños con SBW en ausencia de hepatoblastoma, de tal forma que, lo que resulta valorable es el incremento del parámetro en determinaciones sucesivas así como la función hepática basal (8,24).

La AFP se incrementará rápidamente en las mediciones sucesivas en caso de hepatoblastoma, mientras que el nivel de la misma irá cayendo progresivamente en ausencia de tumor hepático. La determinación de AFP un mes después de la medida inicial debe establecer la tendencia (13).

Si el seguimiento de AFP está siendo adecuado y se evidencia un aumento significativo en la última determinación, se recomienda una medición al mes y valorar la actitud pertinente en función de los resultados (4).

A partir de los hallazgos encontrados en el estudio del paciente, junto con el plan de vigilancia tumoral, se establece la **estrategia individualizada de control** a corto y largo plazo.

Durante el seguimiento se debe realizar un examen físico completo y las pruebas complementarias necesarias para la evaluación global del cuadro y la posible aparición de complicaciones.

Seguimiento SBW. Examen físico. (19)
Examen físico completo con una adecuada exploración abdominal que incluya palpación rigurosa en cada consulta
Supervisar la adaptación de los padres al diagnóstico, considerando la posibilidad de apoyo psicológico profesional si fuera necesario
Registrar peso, talla y perímetro cefálico en cada revisión, y reflejarlo en una gráfica con los percentiles correspondientes
Valorar la alimentación del niño tanto cuantitativa como cualitativamente
Evaluar la presencia o aparición de hernias, macroglosia o hemihipertrofia
Exploración cardiológica, respiratoria y neurológica

Seguimiento SBW. Pruebas a realizar(19)
Seguimiento periódico de la glucemia en el primer año y posteriormente cuantificación anual
Estudios genéticos y consulta de asesoramiento genético
Determinación de AFP, HCG y catecolaminas en sangre cada 3 meses
Realización de ecografías abdominales cada 3 meses
Estudio completo de orina cada 3 meses (calcio/creatinina incluido)
Radiografía de tórax cada 6 meses
Realización de tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) abdominal si existe nefromegalia o imagen sospechosa
Realizar control de la edad ósea anualmente
Estudio de neuroimagen (TC o RM cerebral)
Evaluar dentición por parte de odontología

5. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Paciente lactante de 12 meses de edad que acude con su madre a la consulta de Pediatría de Atención Primaria para revisión periódica del año de vida.

Antecedentes personales

No existen antecedentes personales de interés. No presenta antecedentes de prematuridad ni de bajo peso al nacimiento. Embarazo y parto sin complicaciones. No antecedentes quirúrgicos. No alergias medicamentosas conocidas.

Al nacimiento:

- Apgar 1min: 9
- Apgar 5min: 10
- No requiere reanimación
- Peso al alta RN: 3,245 kg (percentil 55)
- Talla RN: 50,500 cm (percentil 80)
- Perímetro Craneal RN: 33 cm
- No lactancia materna
- Resultado de las pruebas metabólicas: normal
- Exploración de caderas: normal

Desarrollo psicomotor normal, calendario vacunal completo, lactancia artificial con fórmula adaptada, y buen hábito urinario y defecatorio.

No hay ningún antecedente destacable de patología.

Antecedentes familiares

No hay antecedentes de interés. Ninguna enfermedad en progenitores ni familiares de segundo grado. No existen ningún individuo con diferencia de tamaño corporal en la familia.

Historia clínica

A los 6 meses de edad, acude a la consulta de su pediatra porque la madre ha percibido diferencia en el tamaño de las extremidades derechas con respecto a las izquierdas.

Tras la evaluación en ese primer momento, se decide realizar mediciones periódicas para valorar la evolución de la disimetría.

PERÍMETRO	6 MESES	9 MESES
Miembro superior derecho	17 cm	17cm
Miembro superior izquierdo	15 cm	16,5 cm
Miembro inferior derecho	27 cm	29 cm
Miembro inferior izquierdo	24 cm	25,5 cm

LONGITUD	6 MESES	9 MESES
Miembro superior derecho	20 cm	---
Miembro superior izquierdo	20 cm	---
Miembro inferior derecho	27 cm	30 cm
Miembro inferior izquierdo	27 cm	28,5 cm

Pruebas complementarias:

Ante la discrepancia de tamaño de las extremidades observada a los 6 meses, la pediatra solicitó la realización de una ecografía para valoración de visceromegalias.

ECOGRAFIA ABDOMINAL (6 meses):

Hígado homogéneo, de tamaño normal, sin lesiones focales parenquimatosas. Vesícula sin litiasis, poco replecionada y vía biliar no dilatada.

Bazo, páncreas y áreas suprarrenales sin alteraciones reseñables. Vasos mesentéricos superiores normosituados.

Ambos riñones de tamaño, morfología y ecoestructura conservadas, con muy leve dilatación de la vía excretora (no dilatación de cálices menores). No se delimitan lesiones ocupantes de espacio parenquimatosas en ninguno de los riñones.

- Riñón derecho: 58.7 x 28.1 mm. DAP de la pelvis renal 5.3.mm
- Riñón izquierdo: 53.4 x 30 mm. DAP de la pelvis renal 3.9 mm

Vejiga a media repleción, sin alteraciones parietales ni endoluminales. No se evidencia líquido libre intraperitoneal. Retroperitoneo abordable sin hallazgos valorables.

ECOGRAFIA ABDOMINAL (12 MESES):

Hígado de tamaño normal, morfología y ecoestructura normales, sin apreciar lesiones focales. Porta permeable, de calibre normal con flujo hepatópeto. Vesícula sin litiasis y signos inflamatorios en su pared. Vía biliar de calibre normal. Páncreas y bazo sin alteraciones.

Riñones de tamaño y ecoestructura normales, con adecuada diferenciación corticomedular y espesor parenquimatoso conservado.

- Riñón derecho: DAP de la pelvis renal de 4mm. Cálices secundarios no dilatados.
- Riñón izquierdo: DAP de la pelvis renal de 3,8mm.

Vejiga replecionada sin alteraciones parietales ni intraluminales. Ausencia líquido libre intraperitoneal.

Enfermedad actual

La madre refiere que cada vez está más preocupada por la diferencia de tamaño que aprecia entre la parte derecha e izquierda del cuerpo de su hija. En los primeros meses lo notaba únicamente cuando vestía a la niña pero cada vez resulta más evidente y cree que ha aumentado.

Exploración

Buen estado general, normocoloreada, normohidratada.

En la inspección, se evidencia diferencia en el tamaño de los miembros inferiores, y cierta asimetría en los pliegues glúteos. Además, se observa en facies algunos signos indirectos como irregularidad en surcos cutáneos y diferencia en la apertura ocular.

Auscultación cardíaca rítmica sin soplos ni extratonos. Auscultación pulmonar normal, sin ruidos patológicos y murmullo vesicular conservado en todos los campos.

Abdomen blando, depresible, sin puntos dolorosos a la palpación, no masas ni megalias, peristaltismo conservado.

Exploración neurológica normal.

Peso: 10,600 kg (percentil 95)

Talla: 75,00 cm (percentil 65)

Fontanela cerrada

Medición de extremidades:

PERIMETRO	12 MESES
Miembro superior derecho	18cm
Miembro superior izquierdo	16,5 cm
Miembro inferior derecho	28 cm
Miembro inferior izquierdo	26,5 cm

LONGITUD	12 MESES
Miembro inferior derecho	33 cm
Miembro inferior izquierdo	30 cm

Plan

Solicitud de nueva ecografía para valoración de órganos internos según protocolo para continuar con screening de posibles visceromegalias y tumores.

Interconsulta con Servicio de Traumatología y Ortopedia infantil, para evaluación de la diferencia de longitud en las extremidades y plan terapéutico, ya que la paciente está iniciando la deambulación.

Consulta con especialista de Neurología infantil.

Evolución

Los especialistas objetivan clara hemihipertrofia, sin marcas violáceas, dismetría clínica aparente de 1,5 cm, y circunferencia aumentada derecha respecto izquierda en muslo y pierna de 3cm. La movilidad articular tobillos-rodillas-caderas es normal.

Se solicita estudio genético.

Se prescribe alza de 70% de dismetría (0,9 cm) y revisiones periódicas.

6. DISCUSIÓN

La hemihipertrofia tiene una etiología multifactorial, y es el síndrome de Beckwith Wiedemann una de las causas más frecuentes de la misma.

A diferencia de otro tipo de orígenes, el SBW es el que guarda una relación significativa con la hemihipertrofia en cuanto a su presentación, patogenia, mecanismo genético y susceptibilidad tumoral.

Como se ha descrito en la historia de la paciente, la única manifestación observada es un aumento en el crecimiento de una mitad corporal con respecto a la contralateral.

En la exploración y medición de los miembros, se comprobó que el lado derecho era mayor tanto en longitud como en grosor, y que esa diferencia no era mínima, sino que tenía un grado significativo como para concluir que la lactante presentaba hemihipertrofia.

Como no asocia ningún otro signo ni manifestación, la hemihipertrofia en este caso constituye un hallazgo aislado. Por lo que será necesaria una evaluación muy detallada y la realización de una serie de pruebas que ayuden a la aproximación diagnóstica.

Es imprescindible una buena historia clínica, en la que se incluyan los antecedentes personales y familiares, el crecimiento, el desarrollo psicomotor y la alimentación.

La paciente no presenta ningún antecedente de interés, por lo que en una primera visión general se puede concluir que no manifestó ninguna de las características fenotípicas del síndrome de Beckwith Wiedemann en el período intraútero ni en el nacimiento.

Durante las evaluaciones ecográficas gestacionales, no existía polihidramnios, placentomegalia, macrosomía ni onfalocele, y en el nacimiento, no se evidenció hipoglucemia ni otro rasgo dismórfico propio del síndrome.

Tampoco existen antecedentes familiares de relevancia, y las gráficas de peso y talla eran adecuadas para su edad y sexo. Además, no se ha objetivado ninguna alteración del desarrollo psicomotor y la alimentación con fórmula artificial ha sido correcta.

Por tanto, nos encontrarnos ante una paciente de 12 meses de edad que presenta hemihipertrofia de forma cada vez más evidente, así que en este punto, el estudio médico debe centrarse en encontrar la posible etiología y evitar el progreso a complicaciones graves.

En cuanto a la edad, la paciente se encuentra en el período de máxima incidencia de este tipo de síndromes, por lo que apoya la posible patología.

La realización de ecografías abdominales y una evaluación genética resulta imprescindible en los niños con hemihipertrofia.

Se ha observado que existen ciertos defectos moleculares en la hemihipertrofia aislada que tienen una fuerte asociación con el riesgo tumoral (4).

Los estudios genéticos han demostrado que un número significativo de pacientes con hemihipertrofia, en ausencia de otras características fenotípicas, tienen alguno de los epigenotipos asociados al síndrome de Beckwith Wiedemann (4).

Así que no se debe olvidar que la presencia únicamente de hemihipertrofia puede ser una de las formas fenotípicas propias del espectro de la enfermedad (15).

La existencia de hemihipertrofia en el SBW influye en su predisposición al crecimiento de neoplasias (4), siendo el riesgo un 30% mayor que en los pacientes que no la presentan (17).

Por tanto, se puede decir que el enfoque médico de un paciente con hemihipertrofia se basa en detectar la aparición de tumores, y en el caso de que se desarrollen, evitar su progresión.

Como algunos subgrupos moleculares tienen una asociación particular con la susceptibilidad tumoral, el conocimiento de dichos defectos permite a los profesionales un abordaje más específico y estar alerta ante la posible aparición de determinadas neoplasias.

En este caso, ante la confirmación de hemihipertrofia en la consulta, se indicó una revisión progresiva del crecimiento a corto plazo para comprobar que esa disimetría era verdadera y no se equilibraba de forma fisiológica.

Paralelamente, se inicia la estrategia de estudio ecográfico, con el fin de revisar todas las estructuras susceptibles de desarrollo tumoral, que están en asociación con la hemihipertrofia y de igual forma con su síndrome característico, el SBW.

Por último, se pone en marcha el estudio genético con el fin de conseguir un diagnóstico más definido y evaluar el riesgo neoplásico de la paciente.

Desde un punto de vista terapéutico, la niña está en el período inicial de la deambulación, y la diferencia de longitud de sus extremidades supone un obstáculo para conseguir una marcha adecuada, así que se optó por la derivación al especialista de Traumatología y Ortopedia infantil.

Tras una valoración completa por su parte, se prescribe un alza para paliar ese problema de forma temporal, estableciendo una serie de evaluaciones periódicas para observar el desarrollo y necesidades de la paciente.

Respecto al seguimiento, se lleva a cabo un control multidisciplinar y se siguen las directrices propias de todo paciente con SBW o de hemihipertrofia: control de peso y talla

(curvas de crecimiento), revisión completa y exploración abdominal exhaustiva, así como la realización de ecografías periódicas.

La elección del caso radica en la complejidad y trascendencia que supone la hemihipertrofia en una consulta pediátrica.

La hemihipertrofia, independientemente de que se manifieste aislada como si lo hace formando parte del SBW, tiene un riesgo aumentado de desarrollo de malignidad, lo que sugiere que en ambos casos existe un mecanismo común que lleva a la formación neoplásica. Es por ello que resulta de gran importancia el estudio genético, ya que marca el pronóstico y la actuación en estos pacientes.

El conocimiento de las bases moleculares y clínicas del SBW y de la hemihipertrofia evidencia la relación etiológica entre ellas. El estudio de ambas se lleva a cabo mediante protocolos establecidos, lo cual es útil para el manejo del paciente y el consejo genético (2).

El nexo común que constituye el fundamento del trabajo es la predisposición tumoral.

7. CONCLUSIONES

1. La hemihipertrofia es una condición patológica poco frecuente que se asocia a un riesgo incrementado de tumores embrionarios durante la infancia, principalmente **tumor de Wilms** y **hepatoblastoma**. El síndrome de Beckwith Wiedemann es el trastorno genético más relevante en el estudio de la hemihipertrofia.
2. Este síndrome se debe principalmente a una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas de la región cromosómica 11p15, en la cual tiene lugar el proceso de **imprinting genómico**.
3. Las **técnicas de reproducción asistida** se asocian con un incremento en los defectos de imprinting, lo cual supone una mayor incidencia del SBW en los niños que han sido concebidos por este tipo de procedimientos.
4. El espectro fenotípico del SBW es muy variado, desde niños que presentan diversas manifestaciones clínicas, incluso prenatales, hasta otros en los que su única característica es la hemihipertrofia o la aparición de un tumor.
5. El seguimiento de los pacientes con SBW y/o hemihipertrofia debe ser **multidisciplinar** e **individualizado**, siendo el **estudio genético** y la **valoración ecográfica abdominal** imprescindibles en estos niños.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Leung AKC, Fong JHS, Leong AG. Hemihypertrophy. *J R Soc Promot Health*. 2002;122(1):24-7.
2. Vinícius de Matos Gomes M, Silveira Ramos E. Beckwith-Wiedemann syndrome and isolated hemihyperplasia. *Sao Paulo Med J*. 2003;121(3):133–8.
3. Kalish JM, Biesecker LG, Brioude F, Deardorff MA, Di Cesare-Merlone A, Druley T, et al. Nomenclature and definition in asymmetric regional body overgrowth. *Am J Med Genet Part A*. 2017;9999:1-4.
4. Mark C, Hart C, McCarthy A, Thompson A. Fifteen-minute consultation: Assessment, surveillance and management of hemihypertrophy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018;103(3):114–7.
5. Heilstedt HA, Bacino CA. A case of familial isolated hemihyperplasia. *BMC Med Genet*. 2004;5:1–6.
6. Vaiman M, Shilco P, Roitblat Y, Padilla-Raygoza N, Leit A, Kavin A, et al. Screening Procedure for Hemihypertrophy: Preliminary Results of International Multicenter Prospective Study. *Cent Asian J Glob Heal* [Internet]. 2019 [citado 19 Mar 2020];8(1):336. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31321153>
7. Colmenares-Bonilla D. Consideraciones diagnósticas en la hemihipertrofia. *Rev Mex Ortop Pediatr*. 2015;17(1):39–44.
8. Cohen MM. Beckwith-Wiedemann syndrome: Historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8:287–304.
9. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am* [Internet]. 2019;103(6):1035–54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.07.004>
10. Cohen MM. Proteus syndrome review: Molecular, clinical, and pathologic features. *Clin Genet*. 2014;85(2):111–9.
11. Bertino F, Braithwaite KA, Hawkins CM, Gill AE, Briones MA, Swerdlin R, et al. Congenital limb overgrowth syndromes associated with vascular anomalies. *Radiographics*. 2019;39(2):491–515.
12. Acosta L, Espino R, López-Canti L. Síndrome de Silver Russel: diagnóstico molecular. *Vox Paediatr*. 2011;18(1):93–6.
13. Pappas JG. The clinical course of an overgrowth syndrome, from diagnosis in infancy through adulthood: The case of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2015;45(4):112–117. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2015.03.001>
14. Bilgin B, Kabaçam S, Taşkıran E, Şimşek-Kiper PÖ, Alanay Y, Boduroğlu K, et al. Epigenotype and phenotype correlations in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Turk J Pediatr*. 2018;60(5):506–13.
15. Barisic I, Boban L, Akhmedzhanova D, Bergman JEH, Cavero-Carbonell C, Grinfelde I, et al. Beckwith Wiedemann syndrome: A population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, associated anomalies and survival in Europe. *Eur J Med Genet*. 2018;61(9):499–507.
16. Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Chiesa N, Molinatto C, Selicorni A, et al. Prevalence of beckwith-wiedemann syndrome in North West of Italy. *Am J Med Genet Part A*. 2013;161(10):2481–6.

17. Viqueira EB, Rubio RU, Pulido JC. U N P A C I E N T E C O N . . . Síndrome de Beckwith-Wiedemann. 2014;7(1):66–8.
18. Spivey PS, MSN, RN, CNS, Bradshaw WT. Recognition and management of the infant with Beckwith Wiedemann syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2009;9(6):279–84.
19. Lapunzina Badía P, Del Campo Casanelles M, Delicado Navarro A, Fernández-Toral J, García-Alix A, García-Guereta L, et al. Clinical guide to the management of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *An Pediatr [Internet]*. 2006;64(3):252–259. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1157/13085513>
20. Yamada T, Sugiyama G, Higashimoto K, Nakashima A, Nakano H, Sumida T, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome with asymmetric mosaic of paternal disomy causing hemihyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol [Internet]*. 2018;127(3):84–88. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.07.053>
21. Moreno García M, Barreiro Miranda E. Impronta genómica. *An Esp Pediatr*. 1998;48(6):567–74.
22. Romanelli V. Análisis genético y correlaciones clínico-moleculares en pacientes con síndrome de sobrecrecimiento [tesis doctoral]. Madrid:Instituto de Genética Médica y Molecular del Hospital La Paz de Madrid, Universidad Autónoma de Madrid; 2010.
23. MacFarland SP, Duffy KA, Bhatti TR, Bagatell R, Balamuth NJ, Brodeur GM, et al. Diagnosis of Beckwith–Wiedemann syndrome in children presenting with Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(10):1–5.
24. Pardo de la Vega R, Prieto Espuñes M, Galbe Sada M, Antuña García M. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Factor de riesgo para el desarrollo de tumores. A propósito de un caso. *Bol pediatr*. 2001;41–4.
25. Zhang J, Mu K, Xu H, Guo Y, Liu Z, Wang L, et al. Simpson-Golabi-Behmel syndrome type 1 with subclinical hypothyroidism: A case report. *Med (United States)*. 2019;98(43):18–20.
26. Ferianec V, Bartova M. Beckwith-Wiedemann syndrome with overlapping Perlman syndrome manifestation. *J Matern Neonatal Med*. 2014;27(15):1607–9.
27. Cerbone M, Clement E, McClatchey M, Dobbin J, Gilbert C, Keane M, et al. Sotos Syndrome Presenting with Neonatal Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia, Extensive Thrombosis, and Multisystem Involvement. *Horm Res Paediatr*. 2019;92(1):64–70.
28. Clericuzio CL, Martin RA. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genet Med*. 2009;11(3):220–2.