

Edita: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

Nº 48

Enero 2014

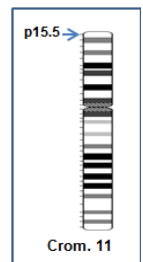


Síndrome de BECKWITH-WIEDEMANN

Alexandra MacDonald¹, María Luisa Martínez-Fernández^{1,2},
María Luisa Martínez-Frías^{1,2,3}

¹Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC) – Instituto
Salud Carlos III, ²CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)-U724.

³Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid



* * * * *

GENERALIDADES

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es un cuadro polimalformativo descrito en 1963 por Beckwith y, posteriormente, por Wiedemann. La frecuencia del SBW se ha estimado en alrededor de 1 caso por cada 13.700 nacimientos. La mayoría de los casos son esporádicos en la familia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SBW presenta variabilidad en su expresión clínica. De hecho, se han establecido diferentes criterios mayores y menores para realizar el diagnóstico. La presencia de tres criterios mayores, o dos criterios mayores y tres menores, permiten el establecimiento del diagnóstico clínico.

Criterios mayores:

- **Sobrecrecimiento general.** Se constata durante el periodo prenatal y/o al nacimiento, con peso y talla por encima del percentil 90. Aunque este crecimiento suele seguir durante los primeros años, se ha descrito que los niños con SBW acaban por tener peso y talla en el rango normal a lo largo del desarrollo.
- **Hemihipertrofia.** Es el sobrecrecimiento de un lado o parte del cuerpo.
- **Visceromegalia.** Algunos órganos (hígado, riñones, bazo, páncreas, glándulas adrenales...) pueden crecer mucho y son más grandes de lo normal.
- **Macroglosia.** El aumento anormal del tamaño de la lengua, puede causar problemas en la alimentación y

en el habla. Además, la obstrucción de la vía aérea podría provocar apnea del sueño.

- **Defectos de la pared abdominal.** El defecto del anillo umbilical favorece que queden incluidos en el cordón umbilical desde unas pocas asas intestinales, hasta otros órganos abdominales (onfalocelo). También pueden presentar separación de los músculos rectos anteriores abdominales (*diastasis recti*).
- **Anomalías de la función renal.** Por exceso del nivel de calcio, puede producirse nefrocalcinosis, o formación de cálculos renales, entre otras.
- **Predisposición a tumores embrionarios.** En los pacientes con hemihipertrofia existe un riesgo para el desarrollo de tumores, que es cuatro veces mayor que en los que no la presentan. La mayoría de los tumores aparecen en los primeros 8-10 años de vida, siendo los más comunes el de Wilms en el riñón y el hepatoblastoma.
- **Fisura del paladar.**
- **Alteraciones de las orejas.** Pueden ser apéndices, pliegues o surcos en el lóbulo de la oreja o en el hélix.

Criterios menores:

- **Polihidramnios.** Exceso de líquido amniótico.
- **Hipoglucemia.** La incidencia de hipoglucemia en los pacientes con SBW es aproximadamente del 50%, y en la mayoría de los casos es transitoria, pudiendo ser asintomática y resolverse en los primeros días de vida.

- **Rasgos faciales.** Ojos prominentes, pliegues infra-orbitales, hipoplasia medio facial, y mandíbula prominente. Estos rasgos disminuyen con la edad.
- **Nevus flammeus facial.** También conocido como mancha de vino de Oporto.
- **Edad ósea avanzada.** Esta es una característica común en los trastornos de sobrecrecimiento.

Características neuropsicológicas

Los pacientes con SBW suelen mostrar un desarrollo intelectual dentro del rango de la normalidad, aunque un pequeño porcentaje tiene un retraso que podría haber sido provocado por la hipoglucemia y/o alteraciones cromosómicas.

CAUSAS

El SBW está causado por alteraciones que afectan a dos genes, los denominados *CDKN1C* e *IGF2*, que regulan el crecimiento celular y se encuentran en la región p15.5 del cromosoma 11. La expresión de estos dos genes tiene una característica peculiar (*imprinting*) según la cual cada uno de ellos solamente se expresa en uno de los cromosomas del par 11; el *IGF2* en el cromosoma heredado del padre y el *CDKN1C* en el heredado de la madre (*Ver tabla*).

La función de estos genes es complementaria, la del gen que se expresa en el cromosoma materno (*CDKN1C*) es controlar el crecimiento celular; y la del cromosoma paterno (*IGF2*) es inducir el crecimiento celular. El efecto conjunto de ambos propicia que el crecimiento celular esté controlado durante el desarrollo prenatal. Si ese equilibrio se altera, se produce el SBW. Las causas de dicha alteración son las siguientes (resumidas en la Tabla):

- Por mutación materna del gen *CDKN1C*:** (que ocurre en aproximadamente el 15% de los pacientes). La consecuencia de esa mutación es que este gen no se expresa y por tanto no ejerce control sobre la expresión del gen *IGF2* paterno, lo que provoca el aumento del crecimiento.
- Por Disomía Uniparental (DUP):** En este caso se heredan dos copias del gen del padre en lugar de una de cada progenitor. En el caso del SBW, si se tienen dos copias funcionales del gen *IGF2* del padre y ninguna copia activa del gen materno *CDKN1C*, se producirá un sobrecrecimiento celular. Este tipo de anomalía se ha identificado en el 20% de los pacientes.
- Por una alteración cromosómica:** Un porcentaje pequeño de casos presenta SBW como consecuencia de una anomalía cromosómica estructural que puede interrumpir la expresión de un gen (por inversión o translocación) o bien dar lugar a dos copias paternas (por **duplicación** 11p15). La duplicación del gen paterno, como en el caso anterior, DUP, produce un aumento de la expresión de *IGF2* (si bien en este caso habría expresión del gen materno), y por lo tanto un incremento del crecimiento celular.

EVALUACIÓN DEL SEGUIMIENTO

Es esencial realizar un diagnóstico precoz para prevenir:

- La hipoglucemia al nacimiento porque, aunque suele ser transitoria, en el 5% de niños puede persistir. Por ello, se ha de hacer un seguimiento riguroso de la glucemia en el primer año de vida y, en su caso un tratamiento eficaz, para prevenir las alteraciones neurológicas y el retraso psicomotor.
- Vigilar el tamaño de la lengua porque puede provocar problemas en el habla y/o la alimentación. Será necesario valorar el momento adecuado para realizar una cirugía de disminución si fuera precisa.
- Establecer el seguimiento mediante estudios ecográficos y utilizar marcadores bioquímicos permitirá la detección temprana de la aparición de tumores. En este sentido se ha observado que la nefromegalia persistente representa un alto riesgo para el desarrollo del tumor de Wilms.
- Con respecto al crecimiento, como se ha mencionado antes, la talla final de los adultos con SBW suele estar dentro de los límites normales. Sin embargo, la presencia de hemihipertrofia de piernas y/o tórax supone un riesgo elevado para desarrollar escoliosis.

Tabla: causas genéticas del SBW

	<i>CDKN1C</i> Control del crecimiento celular	<i>IGF2</i> Inducción crecimiento celular	Crecimiento celular	Explicación del resultado
MUJER	Se expresa	No se expresa	NORMAL	Una pareja de genes que controlan el crecimiento
HOMBRE	No se expresa	Se expresa		
Situaciones que alteran el crecimiento celular:				
a) Por Mutación				
MADRE	Mutación en el gen <i>CDKN1C</i> y No se expresa	No se expresa	No hay control de crecimiento, y éste aumenta	Cuando el gen que se expresa en la mujer tiene una mutación
PADRE	No se expresa	Se expresa		
b) Por disomía uniparental (DUP) PATERNA				
MADRE	No hay copia materna sino doble paterna		No hay control de crecimiento, y éste aumenta	Cuando se heredan dos copias funcionales del gen <i>IGF2</i> del padre y ninguna copia activa del gen materno
		No se expresa		
PADRE	No se expresa	Se expresa		
c) Por una alteración estructural de esa región cromosómica. Por ejemplo la duplicación de la región de los dos genes en el padre				
MADRE	Se expresa	No se expresa	Creciendo sin control	Se produce un incremento del crecimiento
PADRE	No se expresa	Se expresa		

Referencia:

Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18:8-14

Agradecimientos:

Al Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. A las Consejerías de Sanidad de: Cantabria, Castilla y León, Galicia, P. de Asturias y Región de Murcia. A la Fundación 1000, sobre defectos congénitos.

A la Dra. M.A. Fernández Galindo, por la revisión crítica del texto.