

## Caso Clínico

# Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Factor de riesgo para el desarrollo de tumores. A propósito de un caso

R. PARDO DE LA VEGA, M<sup>a</sup> S. PRIETO ESPUÑES, M. GALBE SADA, M<sup>a</sup> J. ANTUÑA GARCÍA

*Servicio de Pediatría. Hospital Central de Asturias. Oviedo.*

### RESUMEN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann se caracteriza por peso elevado al nacimiento, macroglosia, onfalocele, visceromegalia, hipoglucemia neonatal y, en ocasiones, hemihipertrofia. Este síndrome se asocia a un aumento del riesgo de padecer un tumor de estirpe embrionaria.

Presentamos el caso de un lactante de 4 meses remitido a nuestra consulta para estudio de masa hepática con aumento de las cifras de alfafetoproteína en plasma. Había sido diagnosticado en el periodo neonatal de hemihipertrofia con nefromegalia derecha e hipoglucemia, por lo que era controlado periódicamente. A los 3 meses de vida se detecta ecográficamente una tumoración en el lóbulo hepático derecho, con niveles séricos de alfafetoproteína aumentados y función hepática normal. La exploración mostraba hemihipertrofia derecha, hepatomegalia indolora y hernia umbilical. Estos hallazgos sugerían los diagnósticos de síndrome de Wiedemann-Beckwith y hepatoblastoma, confirmado mediante biopsia de la lesión. Se administró quimioterapia previa y posterior a la resección quirúrgica de la lesión, lográndose la remisión del tumor hasta el momento actual.

Es importante el diagnóstico de los síndromes congénitos que, como el de Wiedemann-Beckwith, se asocian a una mayor incidencia de tumores, para poder realizar un seguimiento adecuado de estos pacientes. El objetivo de este seguimiento es la detección precoz de los tumores para disminuir su mortalidad y las complicaciones derivadas de un tratamiento agresivo.

**Palabras clave:** síndrome de Wiedemann-Beckwith, hepatoblastoma, onfalocele, hemihipertrofia, visceromegalia.

### ABSTRACT

Beckwith-Wiedemann syndrome is characterized by macroglossia, omphalocele, visceromegaly, hypoglycemia and, eventually, hemihypertrophy. It is associated with an increased risk of embryonic tumours.

We report the case of a 4-months-old infant with an hepatic mass and elevated alpha-fetoprotein levels. Hemihypertrophy, right nephromegaly and hypoglycemia were detected into the first month of life, thus he was controlled periodically. At the age of 3 months, an hepatic mass is detected by abdominal ultrasound, accompanied with hepatomegaly, umbilical hernia, elevated alpha-fetoprotein levels and conserved hepatic function. These findings suggest Beckwith-Wiedemann syndrome with hepatoblastoma, confirmed by surgical biopsy. He was successfully treated by complete tumour resection, preoperative and postoperative chemotherapy.

It is important to identify syndromes with increased risk of cancer, such Beckwith-Wiedemann syndrome, in order to an adequate screening. The objective of this screening is earlier diagnosis of the tumours, minimizing its mortality rate and the morbidity of an aggressive treatment.

**Key words:** Beckwith-Wiedemann syndrome, hepatoblastoma, omphalocele, hemihypertrophy, visceromegaly.

*Correspondencia:* M<sup>a</sup> Soledad Prieto Espuñes. C/ Fuertes Acevedo, 6-8<sup>a</sup>A. 33006 Oviedo.

*Recibido: Febrero 2001 - Aceptado: Marzo 2001*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Wiedemann-Beckwith (SWB) es un cuadro polimalformativo congénito de expresividad variable. Fue descrito por primera vez en 1964 como la asociación de macroglosia, onfalocele y gigantismo, aunque puede acompañarse de otras manifestaciones clínicas, como visceromegalia, hipoglucemia o hemihipertrofia<sup>(1)</sup>.

Estos niños presentan un mayor riesgo de desarrollar tumores de estirpe embrionaria, independientemente de que el síndrome se exprese de una forma total o parcial. Cuando el síndrome asocia hemihipertrofia, la incidencia de tumores se multiplica hasta por 4 en algunas series publicadas<sup>(2)</sup>. La nefromegalia también se considera un factor de riesgo para el desarrollo de tumores, en concreto para el tumor de Wilms. Asimismo, la mortalidad es más elevada en estos niños, alcanzando el 20%, y no sólo debido a la mayor incidencia de tumores, sino también a otros factores clínicos asociados, como la prematuridad, la hipoglucemia neonatal o las alteraciones respiratorias y nutricionales derivadas de la macroglosia.

Se presenta el caso de un lactante de 4 meses con SWB en el que se detectó un hepatoblastoma de forma precoz por programa de seguimiento.

## CASO CLÍNICO

Lactante varón de 4 meses que acude a revisión en consultas externas de neonatología (Fig. 1). Primogénito de padres jóvenes sanos, no consanguíneos y procedente de una gestación de 36 semanas que cursó con polihidramnios y quiste renal izquierdo detectado ecográficamente en el sexto mes. El parto, de presentación cefálica, precisó fórceps. El peso al nacimiento fue de 3.845 g (+2,76 DS para su edad gestacional). Fue ingresado por prematuridad y para estudio del quiste renal. A la exploración se apreciaba discreta hipertrofia de extremidad inferior derecha y masa en hemiabdomen derecho de consistencia uniforme y borde liso. Durante su ingreso presentó episodios de hipoglucemia sintomática. En ecografía abdominal se observó nefromegalia derecha y signos indicativos de hemorragia suprarrenal bilateral, sin presentar más alteraciones en otros estudios de imagen. Al alta se programaron revisiones periódicas.

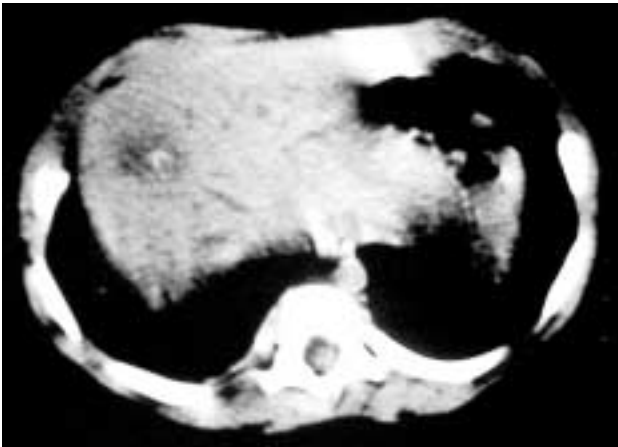


**Figura 1.** Lactante de 4 meses con síndrome de Wiedemann-Beckwith.

Al mes de vida se le realizó ecografía de control, objetivándose la persistencia de la nefromegalia derecha sin alteraciones a otros niveles. A los 3 meses de edad, en un ingreso por bronquiolitis con VSR positivo, se practicó una nueva ecografía en la que se detecta una lesión de unos 2 cm en lóbulo hepático derecho con centro hiperecogénico, además de la nefromegalia derecha sin lesiones focales. En ese momento su peso era de 6.475 g y 62 cm de talla (ambos en el P<sub>75</sub>). La hemihipertrofia derecha era evidente, así como la presencia de hernia umbilical y un pequeño angioma en la parte inferoanterior de la lengua. Se palpaba borde hepático no doloroso a unos 2 cm del reborde costal. Tanto la función hepática como la renal eran normales. Entre los marcadores tumorales, la determinación de alfafetoproteína era de 7.095 ng/ml, con niveles normales de gonadotrofina coriónica, ácido vanililmandélico y ácido homovanílico. El cariotipo fue normal.

La TAC abdominal mostraba una lesión hipodensa de unos 2,5 cm de diámetro que captaba contraste, con pequeña calcificación central, situada en el segmento VIII del lóbulo hepático derecho, sin observarse otras lesiones focales hepáticas ni adenopatías (Fig. 2); la nefromegalia persistía (Fig. 3). La biopsia hepática por laparotomía confirma la sospecha clínica de hepatoblastoma.

Con los diagnósticos de síndrome de Wiedemann-Beckwith y hepatoblastoma en estadio I, se inicia tratamiento según el protocolo de la SIOP (SIOPEL 3). Se administran 4 cursos de cisplatino preoperatorios, seguidos de la resección quirúrgica de la lesión con bordes libres de tumor y otros 2 cursos de cisplatino postoperatorios. La tolerancia



**Figura 2.** TAC abdominal: hepatoblastoma. Lesión hipodensa de unos 2,5 cm de diámetro en el lóbulo hepático derecho.

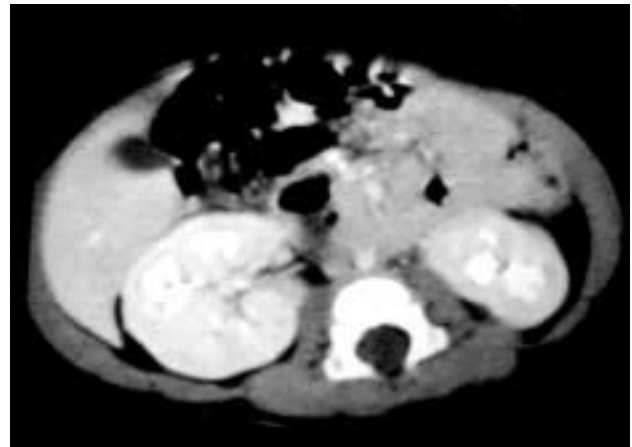
al tratamiento fue buena y los niveles de alfafetoproteína fueron descendiendo gradualmente (Tabla I). La TAC abdominal tras el tratamiento muestra la desaparición completa de la masa hepática.

Actualmente, a los 20 meses del diagnóstico, el paciente continúa en remisión completa y se encuentra asintomático, aunque precisa una calza de 2 cm para caminar debido a su hemihipertrofia cada vez más acusada. Acude a revisiones clínicas cada 3 meses, en las que además de la exploración física se le practican determinaciones de alfafetoproteína sérica y ecografías abdominales para detección de otros tumores relacionados con el síndrome que presenta, en especial el tumor de Wilms al que está especialmente predispuesto por su nefromegalia.

## DISCUSIÓN

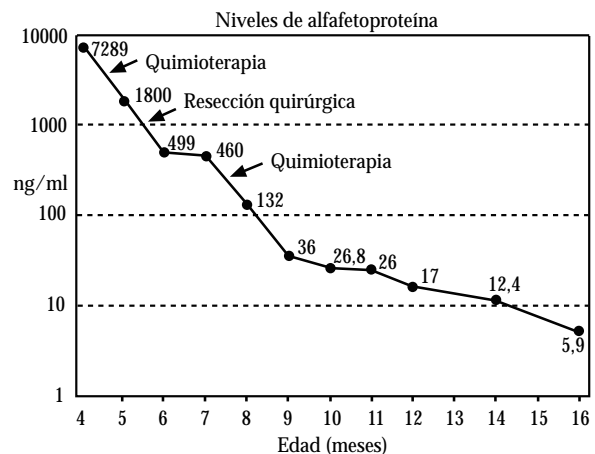
El SWB es un síndrome congénito, de expresión clínica variable. Su frecuencia es baja. En España, la frecuencia mínima estimada es de 0,13 por 10.000 recién nacidos vivos, aunque debido a la variable expresión clínica del síndrome no se puede descartar la existencia de formas menores no diagnosticadas<sup>(3)</sup>. En la actualidad existen unos 500 casos publicados.

La mayoría de los casos son esporádicos y presentan cariotipo normal. Diversos estudios parecen establecer la alteración genética causante del síndrome en el cromosoma 11p15<sup>(4)</sup>. Tres genes han sido implicados en la patogénesis



**Figura 3.** TAC abdominal: nefromegalia derecha.

**TABLA I.** DESCENSO DE LOS NIVELES DE ALFAFETOPROTEÍNA CON EL TRATAMIENTO



del SWB: IGF2, H19 y p57<sup>KIP2</sup>. Estos genes presentan fenómeno de *imprinting*, es decir, existen diferencias en la manifestación de un carácter dependiendo de que se herede a través de un cromosoma de origen materno o paterno. IGF2 es un factor de crecimiento fetal que se expresa en el alelo paterno; su expresión aumentada explicaría el hipercrecimiento somático y la predisposición al desarrollo de tumores. H19 y p57<sup>KIP2</sup> se expresan en el alelo materno y se relacionan con funciones supresoras del crecimiento. Todavía no se conoce totalmente la compleja regulación de estos genes. Las alteraciones genéticas más conocidas son trans-

locaciones o inversiones del cromosoma 11 de origen materno que inactiven los genes H19 y p57<sup>KIP2</sup>, o bien duplicaciones en el cromosoma 11 de origen paterno que provocan la hiperexpresión del gen IGF2. Hasta en el 20% de los casos esporádicos del SWB se ha descrito una disomía uniparental de origen paterno, es decir, los dos cromosomas 11 proceden del padre. En nuestro caso, el cariotipo del niño fue normal, al igual que el de los padres, por lo que probablemente se trate de un caso esporádico.

Las manifestaciones clínicas ya pueden detectarse en el período prenatal, con la existencia de fetos grandes para su edad gestacional (a partir de la semana 25<sup>a</sup>), polihidramnios y placentomegalia. No es infrecuente, por tanto, que un amplio porcentaje de estos niños (29-53%) sean prematuros. Tras el nacimiento, las manifestaciones clínicas son muy diversas. Es muy frecuente la hipoglucemia, que se relaciona con hiperplasia de los islotes de Langerhans del páncreas. También la macroglosia es un signo característico, pudiendo causar dificultad en la alimentación e incluso obstrucción de la vía aérea. Otras malformaciones asociadas pueden ser hipoplasia infraorbitaria, fisura palatina, criptorquidia y cardiopatías congénitas diversas.

Por esta variabilidad clínica, el diagnóstico puede plantear dificultades. En la literatura sólo Elliot y cols<sup>(5)</sup> han establecido criterios diagnósticos:

- *Criterios mayores*: macroglosia, defectos de la pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical, diastasis de los rectos abdominales) y peso prenatal y/o postnatal superior al P90.
- *Criterios menores*: signos auriculares característicos, nevus flammeus facial, hipoglucemia, nefromegalia y hemihipertrofia.

El diagnóstico se haría con la asociación de los tres criterios mayores o de dos criterios mayores y tres menores. En nuestro caso, el paciente presentaba dos criterios mayores (hernia umbilical y peso elevado al nacimiento) y tres menores (hipoglucemia neonatal, nefromegalia derecha y hemihipertrofia).

Es conocida la asociación del SWB y tumores embrionarios, en especial si se asocia hemihipertrofia. En estos pacientes el tumor de Wilms representa el 50% de los tumores; la nefromegalia persistente es el principal factor de riesgo para su desarrollo. El hepatoblastoma es el segundo tumor en frecuencia y se caracteriza por un aumento en las cifras

de la alfafetoproteína sérica, lo cual facilita su diagnóstico y seguimiento; sin embargo este marcador puede estar elevado en niños con SWB sin hepatoblastoma<sup>(6)</sup>, por lo que es más valorable la elevación de este marcador en determinaciones sucesivas que el hallazgo de cifras altas del mismo. Otros tumores relacionados con el SWB son el neuroblastoma, el carcinoma adrenocortical y el rhabdomyosarcoma.

El seguimiento de estos niños tiene como objetivo la detección precoz de estos tumores asociados, no sólo para disminuir su mortalidad, sino también para reducir las secuelas y complicaciones de un tratamiento demasiado agresivo. Aunque se han descrito tumores de aparición en la edad puberal, se recomienda un programa de vigilancia que incluiría revisiones clínicas cada 3 meses con ecografía abdominal en cada revisión hasta los 8 años, para descartar tumores intraabdominales, y determinaciones de alfafetoproteína sérica hasta los 3 años, para detectar un aumento de sus niveles relacionado con el hepatoblastoma<sup>(7)</sup>. Los casos de especial riesgo serían aquellos que presentaran hemihipertrofia o nefromegalia persistente, como en el caso que hemos presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia- another syndrome?. Presented at the Annual Meeting of Western Society for Pediatric Research. Los Angeles, California, 11 November 1963.
2. DeBaun MR, Siegel MJ, Choyke PL. Nephromegaly in infancy and early childhood: a risk factor for Wilms tumour in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 1998; **132**: 401-4.
3. Arroyo Carrera I, Martínez-Frías ML et al. Síndrome de Wiedemann-Beckwith: análisis clínico-epidemiológico de una serie de casos en España. *An Esp Pediatr* 1999; **50**: 161-5.
4. Wairizi M, Patil SR, Hanson JW, Burtley JA. Abnormality of chromosome 11 in patients with features of BWS. *J Pediatr* 1983; **102**:873-6.
5. Elliot M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome. *AM J Med Genet* 1995; **56**: 366-73.
6. David Malkin. Cancer of Childhood: molecular biology of childhood cancers. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles and practice of Oncology. 5ª Ed. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1997; pag. 2089.
7. Bruce Beckwith J. Children at increased risk for Wilms tumor: monitoring issues. *J Pediatr* 1998; **132**:377-9.