

Guía clínica para el seguimiento de pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann

P. Lapunzina Badía^a, M. del Campo Casanelles^b, A. Delicado Navarro^a, J. Fernández-Toral^c, A. García-Alix^d, L. García-Guereta^e, L.A. Pérez Jurado^b, F.J. Ramos Fuentes^f, A. Sánchez Díaz^g y M. Urioste Azcorra^h

^aServicio de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^bUnidad de Genética. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Pompeu Fabra. Barcelona. ^cServicio de Pediatría y Genética. Hospital Central de Asturias. Oviedo. ^dServicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^eServicio de Cardiología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^fDepartamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. ^gServicio de Genética. Hospital Clínic. Barcelona. ^hPrograma de Genética del Cáncer Humano. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. Madrid. España.

Los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) suelen identificarse al nacer por la presencia de macrosomía, macroglosia y onfalocele o hernia umbilical. Muchos de estos niños pueden tener además todos o algunos de los siguientes hallazgos: asimetría (hemihipertrofia) de miembros, torso o cara, hipoglucemia, organomegalia, alteraciones de las orejas (apéndices auriculares, foseas en el hélix o surcos en la región del lóbulo de la oreja) y tumores embrionarios. La frecuencia del SBW es aproximadamente de 1:14.000 nacimientos.

Presentamos una guía cronológica de seguimiento clínico para pacientes con SBW con el objeto de facilitar al pediatra y al médico general o especialista el seguimiento clínico de los pacientes con esta patología. La guía ha sido estructurada para diferentes períodos de edad y está basada principalmente en las evidencias publicadas.

Palabras clave:

Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Riesgo tumoral. Guía clínica.

CLINICAL GUIDE TO THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is characterized by congenital overgrowth, macroglossia and omphalocele or umbilical hernia. Children with BWS may also have all or some of the following features: asymmetry (hemihy-

per trophy) of the limbs, torso or face, hypoglycemia, organomegaly, ear pits or creases, and embryonal tumors. The frequency of BWS is approximately 1:14,000 births.

We present a guide for the management of children with BWS aimed at helping pediatricians and general practitioners or specialists in the clinical follow-up of these patients. This guide has been structured according to different age groups and is based on published evidence.

Key words:

Beckwith-Wiedemann syndrome. Tumor risk. Clinical guide. Follow-up.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) es una enfermedad genética que cursa principalmente con sobrecrecimiento físico durante los primeros años de vida. Los niños con SBW tienen elevado peso al nacimiento y crecimiento acelerado durante la primera infancia.

Estos pacientes suelen tener un desarrollo físico e intelectual dentro del rango de normalidad. Sin embargo, un pequeño porcentaje puede mostrar algún retraso en la maduración neurológica, provocado por alteraciones de la glucemia durante el período perinatal y/o anomalías cromosómicas de la región 11p (principalmente duplicaciones de origen paterno). Otro de los factores que hay que tener en cuenta es una susceptibilidad mayor que la población general a desarrollar cáncer.

Este documento ha sido elaborado en el seno de la Comisión de Genética Clínica de la Red de Centros de Genética Clínica y Molecular (C03/07) del Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo.

Correspondencia: Dr. P. Lapunzina Badía.
Servicio de Genética Médica. Hospital Universitario La Paz.
Pº de la Castellana, 261. 28046. Madrid. España.
Correo electrónico: plapunzina.hulp@salud.madrid.org

Recibido en octubre de 2005.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2005.

El SBW se debe a alteraciones genéticas complejas (mecanismos epigenéticos que alteran el *imprinting*, pequeñas deleciones y duplicaciones, mutaciones concretas en genes de la región 11p, disomía uniparental, translocación y reordenamientos cromosómicos). La frecuencia de cada mecanismo patogénico es diferente y el diagnóstico molecular final se realiza, en general, en centros especializados en estas patologías.

El objetivo de este trabajo es presentar una guía clínica preventiva y anticipatoria para el seguimiento de pacientes con SBW, que contribuya a mejorar la calidad asistencial y la salud de esta población.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SBW

Existe un número importante de hallazgos en el SBW. Los más frecuentes se enumeran en la tabla 1. Aunque no hay consenso absoluto sobre los criterios clínicos diagnósticos para el SBW, varios autores han sugerido en publicaciones diferentes criterios mayores y menores (tabla 2).

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS Y SUBVARIANTES MOLECULARES DEL SBW

La tabla 3 presenta los distintos subgrupos genéticos y epigenéticos identificados en el SBW agrupados por su frecuencia relativa y muestra que es una entidad genéticamente heterogénea y con un efecto dependiente del origen parental de los genes heredados¹⁻⁶. En la figura 1 se observan algunos genes de la región 11p, activos o reprimidos en condiciones fisiológicas. A día de hoy hay 12 grupos o formas genéticas/epigenéticas diferentes, con distintas formas de herencia, diferentes genes y varios mecanismos moleculares implicados. La mayoría de los pacientes con SBW (alrededor del 90%) son esporá-

TABLA 1. Características clínicas observadas en el síndrome de Beckwith-Wiedemann

Muy frecuentes
Macrosomía
Pliegues en lóbulos de la oreja
Fosetas en hélix posterior
Macroglosia
Onfalocele
Hernia umbilical
Hipotonía
Hipercrecimiento en la infancia
Nefromegalia
Hepatoesplenomegalia
Hemihiperplasia
Hipoglucemia
Frecuentes
Citomegalia adrenocortical
Polihidramnios
Edad ósea avanzada
Erupción prematura de los dientes
Prematuridad
Gemelaridad
Malformación capilar (hemangioma plano)
Poco frecuentes
Diastasis de rectos
Facies característica
Pie equinovaro
Nistagmo y estrabismo
Tumores embrionarios
Déficit de atención con hiperactividad
Ocasionales
Malformación anatómica cerebral
Convulsiones
Retraso mental leve/fracaso escolar
Escoliosis
Cardiopatía congénita o arritmias
Diabetes o prediabetes

TABLA 2. Criterios diagnósticos utilizados por varios autores para el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)

Características	Referencias		
	Elliot et al, 1994	DeBaun y Tucker, 1998	Weksberg et al, 2001
Criterios mayores	Defecto de pared abdominal anterior Crecimiento prenatal o posnatal > P ₉₀	Macroglosia Peso al nacimiento > P ₉₀ Hipoglucemia en el período neonatal Pliegues o fosetas en orejas Defecto de pared abdominal (onfalocele, diastasis <i>recti</i> o hernia umbilical)	Macroglosia Macrosomía Hemihiperplasia Pliegues o fosetas en orejas Defecto de pared abdominal (onfalocele, diastasis <i>recti</i> o hernia umbilical)
Criterios menores	Pliegues o fosetas en orejas <i>Nevus flammeus</i> facial Hipoglucemia Nefromegalia Hemihiperplasia		Tumor embrionario Visceromegalia abdominal Malformación renal
Definición de SBW	Al menos 3 criterios mayores o 2 mayores y 3 o más menores	Diagnóstico clínico hecho por un médico con al menos 2 de los 5 criterios	Al menos 3 criterios mayores o 2 mayores y 1 o más menores

Modificada de Rump et al⁴⁹.

TABLA 3. Grupos genéticos y epigenéticos en el síndrome de Beckwith-Wiedemann

Grupo	Herencia	Frecuencia (%)	Cariotipo	ADN	ARN
A	Esporádico	50	Normal	Pérdida de metilación de <i>KvDMR1</i>	Pérdida de <i>imprinting</i> de <i>KvLQT1-AS</i>
B	Esporádico	25-50	Normal	Metilación normal de <i>H19</i>	Pérdida de <i>imprinting</i> de <i>IGF2</i>
C	Esporádico	10-20	Normal	Disomía uniparental paterna	
D	Esporádico	10-20	Normal	Desconocida	Desconocida
E	Esporádico	5-10	Normal	<i>p57^{KIP2} (CDKN1C)</i>	
F	Autosómico dominante	5	Normal	<i>p57^{KIP2} (CDKN1C)</i>	
G	Autosómico dominante	5	Normal	Desconocida	
H	Esporádico o familiar	2	Normal	Metilación de <i>H19</i>	Pérdida de <i>imprinting</i> de <i>IGF2</i>
I	Esporádico o familiar	1	Duplicación 11p15		
J	Esporádico	1	Translocación/inversión 11p15	Disrupción de <i>KvLQT1</i>	
K	Gemelos monozigóticos	Desconocida	Normal	Desconocida	Desconocida
L	Esporádico o autosómico dominante, con transmisión materna	Desconocida	Normal	Microdelección del centro de <i>imprinting</i> de <i>LIT1</i> y <i>H19</i>	

Modificada de Cohen et al¹.

dicos y sin ninguna anomalía cromosómica demostrable (grupos A-E y H-J). El resto (10%) muestran un patrón de herencia autosómico dominante con ligamiento en la región 11p15 (grupos F y G). Los reordenamientos cromosómicos relacionados con el SBW se observan en el 1-3% de los casos (grupos I y J). Translocaciones e inversiones de la región 11p15 son típicamente de heren-

cia materna (grupo J) mientras que las duplicaciones son de origen paterno (grupo I).

Las alteraciones genéticas y epigenéticas del SBW pueden afectar tanto a los genes supresores del crecimiento de origen materno como a los genes promotores del crecimiento de origen paterno. Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con SBW presentan disomía uniparental

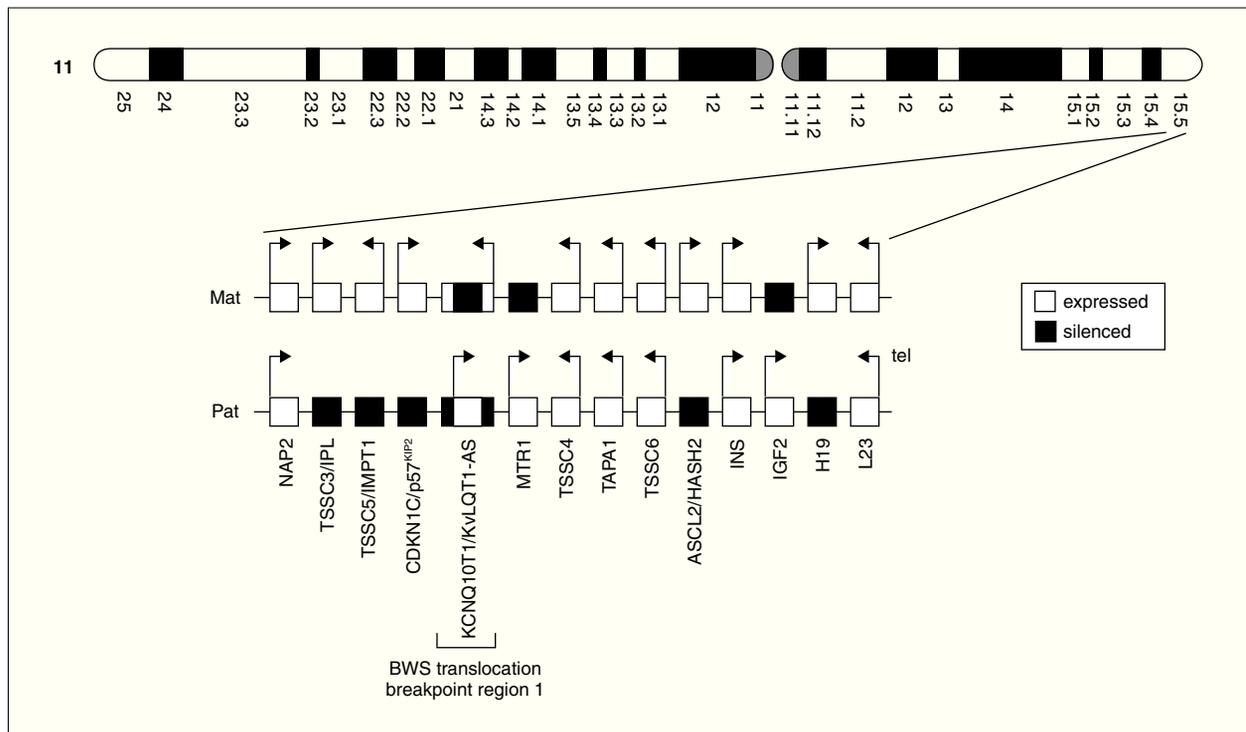


Figura 1. Orientación, expresión y ubicación de algunos genes de la región 11p15 implicados en la fisiopatología del SBW.

(DUP) paterna (grupo C). Todos los pacientes con DUP presentan mosaicismo somático, lo que demuestra que son necesarias ambas contribuciones parentales en la embriogénesis temprana y que la DUP aparece poscigóticamente, sólo se halla en algunos tejidos. En la DUP 11p15 paterna, el fenotipo de SBW y la predisposición tumoral es probablemente causada por la combinación de un aumento en la expresión de genes promotores del crecimiento (*IGF2*, de origen paterno) y una expresión disminuida o nula de genes supresores del crecimiento (como *H19*, de origen materno). Por último, el recientemente agregado grupo L incluye aquellos pacientes con microdeleciones del gen *KCNQ1OT1 (LIT1)* o del centro de *imprinting* de los genes *IGF2/H19*, cuya frecuencia exacta es aún desconocida.

CUIDADOS MÉDICOS GENERALES RECOMENDADOS PARA LOS PACIENTES CON SBW

EVALUACIÓN PRENATAL

Evidencias

Los embarazos múltiples tienen un riesgo sensiblemente mayor de aparición de SBW⁷. Este se ve notablemente incrementado en los embarazos obtenidos con técnicas de reproducción asistida, en especial por fecundación *in vitro* o inyección intracitoplasmática. Según datos disponibles en la literatura médica, las técnicas de reproducción asistida incrementan entre 4 y 5 veces el riesgo de aparición de SBW respecto a la población general⁸⁻¹⁴. Por tanto, si la frecuencia del SBW en la población general es de aproximadamente 1:14.000, entre los nacidos gracias a técnicas de reproducción asistida estaría en torno a 1:3.000.

Los fetos portadores de SBW pueden tener hallazgos ecográficos prenatales sugestivos de la enfermedad. Hallazgos habituales son polihidramnios, onfalocele y macrosomía, cuya frecuencia justifica un seguimiento estricto del embarazo y la programación del momento del parto, que en la mayoría de los casos acaba en cesárea programada¹⁵⁻²⁶.

Conducta

Si hay sospecha prenatal de SBW:

1. Considerar seguimiento por un equipo obstétrico experimentado y, si fuera posible, familiarizado con el SBW.
2. Considerar la realización de ecografías dismorfológicas, evaluando con detalle la anatomía fetal, en particular la región craneofacial y el abdomen, en el que se medirán los órganos sólidos.
3. Programar una cesárea si existe onfalocele o macrosomía fetal importante.

4. Alertar al equipo neonatal del posible diagnóstico, para que se tomen medidas que eviten la hipoglucemia neonatal.

Evaluación clínica posnatal

El neonatólogo o pediatra debe estar pendiente de los posibles hallazgos y/o complicaciones de los recién nacidos con SBW. Como dichos hallazgos pueden ser diversos, de gravedad variable, y diferentes según la edad de los pacientes, hemos dividido el seguimiento clínico por edades.

NACIMIENTO Y PRIMER AÑO DE VIDA

Evidencias

Los neonatos con SBW presentan riesgo de hipoglucemia, por lo que la concentración de glucosa en sangre se debe evaluar de forma seriada para prevenir este importante problema^{27,28}.

La mayoría de los niños no presentan retraso en la maduración neurológica, excepto un pequeño grupo de pacientes que han sufrido hipoglucemias insuficientemente tratadas o aquellos que presentan una anomalía citogenética (duplicación de origen paterno) en la región 11p.

El riesgo de tumores está incrementado cuatro veces en pacientes con hemihipertrofia o nefromegalia, y aparecen en el abdomen en el 95% de los casos y antes de los 4 años de vida. La mayoría de los tumores asociados al SBW son embrionarios y eventualmente susceptibles de ser diagnosticados con marcadores bioquímicos y/o mediante ecografía. El cribado de tumores en los primeros años de vida permite un diagnóstico precoz de cáncer, lo cual mejora la supervivencia de estos pacientes a corto y largo plazo²⁹⁻³⁷ (tablas 4 y 5).

La macroglosia sintomática que cursa con dificultad respiratoria, infecciones incontrolables de la vía aérea superior, dificultad para alimentarse, etc., mejora con el tratamiento quirúrgico de reducción³⁸⁻⁴⁸.

Conducta

Examen físico

Una vez sospechado y/o confirmado el diagnóstico de SBW, se deben realizar las siguientes acciones:

1. Hacer examen físico completo incluyendo exploración abdominal completa en la primera consulta.
2. Examinar y supervisar el proceso de duelo y adaptación de los padres al diagnóstico de su hijo, evaluando la necesidad de apoyo psicológico profesional a los padres.
3. Continuar los exámenes clínicos detallados incluyendo palpación abdominal cuidadosa cada 3-4 meses.
4. Consignar peso, talla y perímetro cefálico en cada consulta, y realizar una curva con cada uno de estos parámetros.
5. Evaluar la alimentación tanto en cantidad como en calidad.

TABLA 4. Riesgo de tumores según el subtipo molecular

Grupo	Riesgo tumoral estimado (%)
Riesgo empírico general del SBW	5-10
Pérdida del <i>imprinting</i> de <i>LIT1</i>	1-5
Pérdida del <i>imprinting</i> de <i>H19</i>	35-45
Pérdida del <i>imprinting</i> de <i>LIT1</i> y <i>H19</i> (DUP)	25-30
Patrón de metilación normal	10-15

SBW: síndrome de Beckwith-Wiedemann; DUP: disomía uniparental. Modificada de Rump et al⁴⁹.

6. Comprobar si existe macroglosia, la efectividad de la succión y de la deglución y el tratamiento de las secreciones y de la vía aérea.

7. Evaluar la presencia y/o aparición de hernias umbilicales o inguinales.

8. Realizar exploración cardiológica. Si se constata miocardiopatía hipertrófica neonatal, continuar el seguimiento con el cardiólogo infantil, incluyendo radiografía de tórax anual.

9. Evaluar la función neurológica y el desarrollo psicomotor durante el primer año de vida.

Estudios complementarios

1. Realizar seguimiento riguroso y seriado de la glucemia en el período neonatal.

2. En caso de hipoglucemia persistente, descartar hiperinsulinismo mediante aproximación diagnóstica por etapas. Considerar consulta al endocrinólogo infantil. Descartar nesidioblastosis y/o implantación de medicación.

3. Realizar cariotipo, estudios de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) para la región 11p y estudios para descartar DUP. Si estos son normales, hay que contactar con un centro especializado para realizar el diag-

TABLA 5. Recomendaciones de seguimiento de tumores en pacientes con SBW

0-4 años
- Examen físico, orina completa y ecografía abdominal cada 3 meses, alfafetoproteína, β -hCG y catecolaminas urinarias cada 4 meses y hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 4 años
4-7 años
- Examen físico, orina completa y ecografía abdominal cada 4 meses, alfafetoproteína, β -hCG y catecolaminas urinarias cada 6 meses y hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 7 años
7-10 años
- Examen físico dos veces al año, orina completa, ecografía abdominal, alfafetoproteína, β -hCG y catecolaminas urinarias, hemograma y radiografía de tórax anualmente hasta los 10 años

SBW: síndrome de Beckwith-Wiedemann; hCG: gonadotropina coriónica humana. Modificada de Lapunzina⁵⁰.

nóstico molecular (aunque estos resultados pueden demorarse, ya que muchos de dichos centros los realizan como estudios de investigación).

4. Realizar trimestralmente determinación de alfafetoproteína, gonadotropina coriónica y catecolaminas en sangre.

5. Realizar ecografías abdominales trimestrales para el diagnóstico precoz de tumoración abdominal oculta.

6. Realizar estudio de orina completa cada 3 meses para detección precoz de tumor de Wilms.

7. Realizar radiografía de tórax semestralmente.

8. Realizar ecografía cerebral antes del alta neonatal mientras la fontanela esté permeable.

9. Realizar tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) de abdomen si existe nefromegalia o imagen sospechosa abdominal o torácica.

10. Evaluar la dentición con consulta al odontólogo.

Otros aspectos

1. Solicitar consulta de asesoramiento genético con un genetista. Eventualmente se completarían los estudios con análisis moleculares del niño y sus padres.

2. Planear soporte educacional y psicológico de la familia.

3. Si presenta retraso psicomotor comenzar con estimulación precoz.

4. Si existe macroglosia sintomática (dificultad ventilatoria, dificultad en la alimentación o infecciones respiratorias altas a repetición), consultar con el especialista la posibilidad de realizar glosectomía parcial.

ENTRE 1 Y 4 AÑOS DE VIDA

Evidencias

El cribado de tumores en los primeros años de vida permite un diagnóstico temprano de cáncer y mejora la supervivencia a corto y largo plazo de estos pacientes.

El riesgo de tumores está incrementado cuatro veces en aquellos pacientes con hemihipertrofia o nefromegalia.

La edad media de la mayoría de los niños con SBW que desarrollarán un tumor está alrededor de los 2 años²⁹⁻³⁷.

Conducta

Examen físico

1. Realizar examen físico completo incluyendo evaluación abdominal exhaustiva en cada consulta.

2. Evaluación seriada del desarrollo psicomotor. Puede haber problemas en el área motórica gruesa (inicio de la marcha, saltar, girar, correr, galopar). Considerar evaluación por el neurólogo infantil si existe hipotonía o si hay alteraciones persistentes de desarrollo psicomotor.

3. Continuar los exámenes clínicos detallados incluyendo palpación abdominal rigurosa cada 3-4 meses.

4. Consignar peso, talla y perímetro cefálico en cada consulta y completar cada una de las curvas de crecimiento somatométrico.

5. Puede haber erupción precoz de la dentición y debe informarse a la familia de que esto es esperable por ser un hallazgo frecuente en el SBW.

6. Es imprescindible contar con un estudio de neuroimagen (TC o RM cerebral) en forma periódica (al menos cada 2 años).

7. Evaluar la alimentación tanto en cantidad como en calidad.

Estudios complementarios

1. Realizar cariotipo, estudios de FISH para la región 11p y estudios moleculares que incluyan el estudio de DUP si no se hubieran realizado antes.

2. Realizar trimestralmente determinación sérica de alfafetoproteína, gonadotropina coriónica y catecolaminas urinarias.

3. Realizar ecografías abdominales cada 3-4 meses para diagnóstico precoz de tumoración abdominal oculta.

4. Realizar estudio de orina completa cada 3-4 meses.

5. Realizar control de la edad ósea anualmente.

6. Realizar radiografía de tórax cada 6 meses.

7. Realizar al menos otra ecografía cerebral mientras la fontanela esté permeable.

8. Realizar TC completa si existe nefromegalia o imagen sospechosa abdominal o torácica.

9. Evaluar la dentición con consulta al odontólogo.

10. Si la evolución del lenguaje no es la esperada, realizar una audiometría o potenciales evocados auditivos.

Otros aspectos

1. Solicitar, si es factible, consulta de asesoramiento genético con un genetista. Si aún no se han realizado, se completará el estudio con análisis moleculares del niño y sus padres.

2. Evaluar la necesidad de ofrecer soporte educacional y psicológico a la familia.

3. Si presenta retraso psicomotor comenzar con estimulación precoz.

4. Considerar consulta con el endocrinólogo infantil.

ENTRE LOS 4 Y 10 AÑOS DE VIDA

Evidencias

El riesgo de desarrollar tumores en los niños con SBW mayores de 4 años disminuye considerablemente con relación a edades más precoces. Casi el 95% de los pacientes con SBW y tumores son menores de 4 años. Esta información debe ser transmitida a la familia para disminuir la ansiedad que genera la posibilidad de que su hijo sea incluido en un programa de seguimiento para detección de tumores²⁹⁻³⁷.

Conducta

Examen físico

1. Realizar examen físico completo incluyendo evaluación abdominal completa en cada evaluación anual.

2. Continuar los exámenes clínicos detallados incluyendo palpación abdominal rigurosa anualmente.

3. Consignar peso, talla y perímetro cefálico en cada consulta. Realizar una curva con cada uno de estos parámetros.

4. Evaluar la alimentación tanto en cantidad como en calidad.

5. Considerar una evaluación psicopedagógica previa al ingreso en educación primaria si persiste el retraso de la maduración psicomotora.

Estudios complementarios

1. Realizar cuantificaciones anuales de la glucemia.

2. Realizar semestralmente determinación sérica de alfafetoproteína, gonadotropina coriónica y catecolaminas.

3. Realizar ecografías abdominales de forma anual para diagnóstico precoz de tumoración abdominal oculta.

4. Realizar estudio de orina completa anualmente.

5. Realizar radiografía de tórax una vez al año.

6. Realizar TC abdominal si existe nefromegalia o imagen sospechosa en la región abdominal o torácica.

7. Evaluar la dentición con consulta al odontólogo.

Otros aspectos

1. Solicitar, si es factible, consulta de asesoramiento genético con un genetista.

2. Eventualmente se completarían los estudios con análisis moleculares en el niño y sus padres.

3. Soporte educacional y psicológico a la familia.

ENTRE LOS 10 AÑOS DE VIDA Y LA PRIMERA ETAPA DE LA JUVENTUD

Evidencias

Aunque existen casos aislados de aparición de tumores en pacientes con SBW durante la segunda década de la vida, el riesgo disminuye de forma considerable a partir de esta edad, y es innecesario un programa específico de seguimiento.

Conducta

Examen físico

1. Realizar examen físico completo incluyendo una exploración abdominal cuidadosa en cada visita anual.

2. Consignar peso, talla y perímetro cefálico en cada consulta. Realizar una curva en cada uno de estos parámetros.

3. Evaluar la alimentación tanto en cantidad como en calidad.

4. Considerar apoyo psicológico del paciente. Los niños y adolescentes con SBW tienen una autoestima baja, les cuesta relacionarse, pueden tener cambios incontrolados de carácter y son más vulnerables a daño emocional por parte de sus compañeros.

5. Considerar apoyo escolar continuo.

6. Evaluar su conducta para descartar posibles alteraciones psiquiátricas o neurosis.

7. Alertar a los padres sobre la posibilidad de traumatismos en la práctica de deportes debido a la torpeza motora.

Estudios complementarios

1. Realizar anualmente hemogramas (descartar enfermedades linfoproliferativas) y ecografías abdominales (tumoraciones abdominales).

2. Realizar estudio de orina completa anualmente.

3. Evaluar la columna vertebral para descartar escoliosis y cifosis.

4. Realizar radiografía de tórax cada año.

5. Evaluar la dentición con consulta al odontólogo.

6. Considerar realizar un estudio de neuroimagen (TC o RM) cada 2-3 años.

Otros aspectos

1. Si no se hubiesen realizado, completar el estudio con análisis moleculares en el niño y sus padres.

2. Ofrecer soporte educacional y psicológico a la familia.

ADULTOS CON SBW

Conducta

Examen físico

Realizar examen físico completo anual.

Estudios complementarios

Planear la realización anual de un estudio completo de laboratorio, incluyendo enzimas y marcadores tumorales.

Otros aspectos

Insistir en los mecanismos de transmisión de la enfermedad y el riesgo en futuros hijos del paciente, si se ha podido determinar la subvariante molecular del SBW.

NOTA ACLARATORIA

Esta guía pretende ser orientativa y en ningún caso estricta o única. Si bien ha sido elaborada en forma rigurosa, puede y debe ser adaptada a cada paciente en particular. La medicina es una ciencia cambiante y evolutiva y las recomendaciones que aquí ofrecemos pueden y deben ser actualizadas periódicamente para asegurar un correcto seguimiento en salud de los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann.

BIBLIOGRAFÍA

- Cohen MM Jr, Neri G, Weksberg R. Overgrowth syndromes. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 17-23.
- Kang M. Inherited microdeletions that give rise to Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet.* 2005;67:299-300.
- Bliek J, Gicquel C, Maas S, Gaston V, Le Bouc Y, Mannens M. Epigenotyping as a tool for the prediction of tumor risk and tumor type in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). *J Pediatr.* 2004;145:796-9.
- Niemitz EL, DeBaun MR, Fallon J, Murakami K, Kugo H, Oshimura M, et al. Microdeletion of LIT1 in familial Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004;75:844-9.
- Sparago A, Cerrato F, Vernucci M, Ferrero GB, Silengo MC, Riccio A. Microdeletions in the human H19 DMR result in loss of IGF2 imprinting and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet.* 2004;36:958-60.
- DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, Brandenburg SA, Lee MP, Feinberg AP. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith-Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. *Am J Hum Genet.* 2002;70:604-11.
- Clayton-Smith J, Read AP, Donnai D. Monozygotic twinning and Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;42:633-7.
- Maher ER. Imprinting and assisted reproductive technology. *Hum Mol Genet.* 2005;14 Suppl 1:R133-8.
- Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, Amor D. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: A case-control study. *Am J Hum Genet.* 2004;75:526-8.
- Maher ER, Afnan M, Barratt CL. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: Epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod.* 2003;18:2508-11.
- Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. *In vitro* fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN1OT gene. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1338-41.
- Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W, Cole TR, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet.* 2003;40:62-4.
- DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of *in vitro* fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet.* 2003;72:156-60.
- Weksberg R, Nishikawa J, Caluseriu O, Fei YL, Shuman C, Wei C, et al. Tumor development in the Beckwith-Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of KCNQ1OT1. *Hum Mol Genet.* 2001;10:2989-3000.
- Mulik V, Wellesley D, Sawdy R, Howe DT. Unusual prenatal presentation of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn.* 2004;24:501-3.
- Le Caignec C, Gicquel C, Gubler MC, Guyot C, You MC, Laurent A, et al. Sonographic findings in Beckwith-Wiedemann syndrome related to H19 hypermethylation. *Prenat Diagn.* 2004;24:165-8.
- Pelizzo G, Conoscenti G, Kalache KD, Vesce F, Guerrini P, Cavazzini L. Antenatal manifestation of congenital pancreatoblastoma in a fetus with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn.* 2003;23:292-4.
- Fremont B, Poulain P, Odent S, Milon J, Treguier C, Babut JM. Prenatal detection of a congenital pancreatic cyst and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn.* 1997;17:276-80.
- Hillstrom MM, Brown DL, Wilkins-Haug L, Genest DR. Sonographic appearance of placental villous hydrops associated

- with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Ultrasound Med.* 1995; 14:61-4.
20. Hewitt B, Bankier A. Prenatal ultrasound diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1994; 34:488-90.
 21. Nowotny T, Bollmann R, Pfeifer L, Windt E. Beckwith-Wiedemann syndrome: Difficulties with prenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther.* 1994;9:256-60.
 22. Shah YG, Metlay L. Prenatal ultrasound diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Clin Ultrasound.* 1990;18:597-600.
 23. Meizner I, Carmi R, Katz M, Insler V. In utero prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1989;32:259-64.
 24. Wieacker P, Wilhelm C, Greiner P, Schillinger H. Prenatal diagnosis of Wiedemann-Beckwith syndrome. *J Perinat Med.* 1989; 17:351-5.
 25. Lenke RR, Schmidt EK. Diagnosis of the Beckwith-Wiedemann syndrome in the second trimester of pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 1986;31:514-6.
 26. Nivelon-Chevallier A, Mavel A, Michiels R, Bethenod M. Familial Wiedemann-Beckwith syndrome: Prenatal echography diagnosis and histologic confirmation. *J Genet Hum.* 1983; Suppl 5:397-402.
 27. Hussain K, Cosgrove KE, Shepherd RM, Luharia A, Smith VV, Kassem S, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) due to defects in the function of pancreatic (beta)-cell ATP-sensitive K⁺ channels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 (en prensa).
 28. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol.* 2000;24:164-71.
 29. Clericuzio CL, Chen E, McNeil DE, O'Connor T, Zackai EH, Medne L, et al. Serum alpha-fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or isolated hemihyperplasia. *J Pediatr.* 2003;143:270-2.
 30. Hertel NT, Carlsen N, Kerndrup G, Pedersen IL, Clausen N, Hahnemann JM, et al. Late relapse of adrenocortical carcinoma in Beckwith-Wiedemann syndrome. Clinical, endocrinological and genetic aspects. *Acta Paediatr.* 2003;92:439-43.
 31. McNeil DE, Brown M, Ching A, DeBaun MR. Screening for Wilms tumor and hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndromes: A cost-effective model. *Med Pediatr Oncol.* 2001;37:349-56.
 32. Blik J, Maas SM, Ruijter JM, Hennekam RC, Alders M, Westerveld A, et al. Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: Occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. *Hum Mol Genet.* 2001;10:467-76.
 33. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW, Green DM, DeBaun MR. Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol.* 1999;32:196-200.
 34. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr.* 1998;132:398-400.
 35. Lonergan GJ, Martínez-León MI, Agrons GA, Montemarano H, Suárez ES. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and associated lesions of the kidney. *Radiographics.* 1998;18:947-68.
 36. Di Cataldo A, Haupt R, Fabietti P, Schiliro G. Is intensive follow-up for early detection of tumors effective in children with Beckwith-Wiedemann syndrome? *Clin Genet.* 1996;50:372-4.
 37. Smith PJ, Sullivan M, Algar E, Shapiro DN. Analysis of paediatric tumour types associated with hemihyperplasia in childhood. *J Paediatr Child Health.* 1994;30:515-7.
 38. Giancotti A, Romanini G, Docimo R, Arcuri C. Clinical treatment of oral manifestations of Beckwith-Wiedemann syndrome in a child. *J Clin Pediatr Dent.* 2003;27:377-80.
 39. Gasparini G, Saltarel A, Carboni A, Maggiulli F, Becelli R. Surgical management of macroglossia: discussion of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94:566-71.
 40. Kotoku R, Kinouchi K, Fukumitsu K, Taniguchi A. A neonate with Beckwith-Wiedemann syndrome who developed upper airway obstruction after glossopexy. *Masui.* 2002;51:46-8.
 41. Dios PD, Posse JL, Sanromán JF, García EV. Treatment of macroglossia in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:1058-61.
 42. Kacker A, Honrado C, Martín D, Ward R. Tongue reduction in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;53:1-7.
 43. Kopriva D, Classen DA. Regrowth of tongue following reduction glossoplasty in the neonatal period for Beckwith-Wiedemann macroglossia. *J Otolaryngol.* 1998;27:232-5.
 44. Mixer RC, Ewanowski SJ, Carson LV. Central tongue reduction for macroglossia. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91:1159-62.
 45. Weiss LS, White JA. Macroglossia: A review. *J La State Med Soc.* 1990;142:13-6.
 46. Sokoloski PM, Ogle RG, Waite DE. Surgical correction of macroglossia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Oral Surg.* 1978;36:212-5.
 47. Rizer FM, Schechter GL, Richardson MA. Macroglossia: Etiologic considerations and management techniques. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1985;8:225-36.
 48. Kveim M, Fisher JC, Jones KL, Gruer B. Early tongue resection for Beckwith-Wiedemann macroglossia. *Ann Plast Surg.* 1985; 14:142-4.
 49. Rump P, Zeegers MP, Van Essen AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: A review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2005;136:95-104.
 50. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: A comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2005;137:53-71.