

El síndrome de Wiedemann-Beckwith. Su historia natural y sus niveles de prevención*

Roberto Martínez y Martínez,** Roberto Martínez-Carboney***

Resumen

Nuestro objetivo principal es el de delinear la historia natural de la enfermedad y sus niveles de prevención (HNE y NP) en el síndrome de Wiedemann-Beckwith, tal como Leavell y Clark lo diseñaron para los padecimientos infectocontagiosos. Para ello nos basamos en nuestra experiencia previa de 39 casos y en otros reportes propios relacionados con la didáctica de la HNE y NP, así como lo reportado en la literatura. Se obtiene con esto un modelo en el que se estudia el estado salud-enfermedad, se analizan los factores de riesgo, se une la medicina clínica con la medicina epidemiológica y social, y por otro lado, al estructurar la HNE y NP, nos permite actuar con medidas preventivas dependiendo de la ubicación de la fase, digase salud o enfermedad. Es posible entonces que así como este padecimiento genético mendeliano se analiza bajo la HNE y NP, cualquier otro de la misma etiología puede encuadrar en este modelo que resulta preferible al método tradicional.

Palabras clave: Síndrome Wiedemann-Beckwith, historia natural

Summary

We attempted here the delineation of the natural history of the disease and corresponding prevention levels (NHD and PL) of the Wiedemann-Beckwith syndrome according to the classical model of Leavell and Clark for infecto-contagious diseases. This proposal was based on our own series of 39 patients and our previous reports on the didactics of the NHD and PL model, as well as on the relevant literature, with this approach we obtained an useful model which includes the Health-Disease status, the analysis of risk factors and the integration of the clinical practice with socio-epidemiological medicine. Furthermore, the NHD and PL model allow the selection of the preventive management depending on the clinical stage, namely health or disease. This approach to a Mendelian condition emphasizes that the Leavell and Clark concepts can be advantageously applied to any genetic disease.

Key words: Wiedemann-Beckwith syndrome, natural history

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina presentado en la sesión ordinaria del día 24 de julio de 1996

** Investigador genetista del Centro de Investigaciones Biomédicas, IMSS, Guadalupe, Jal.

*** Pediatra intensivista, Hospital de Ginecología y Obstetricia del CMNO IMSS, Guadalupe, Jal.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Roberto Martínez y Martínez. Apdo postal 1-3838 Guadalupe, Jal. México. Tel: 91-3 631 1130

Introducción

El síndrome de Wiedemann-Beckwith (SWB) también conocido como EMG (exomphalos "omfalocelo", macroglosia, gigantismo), reportado inicialmente en forma independiente por estos autores,^{1,2} es considerado una entidad de sobrecrecimiento, congénita, dismórfica, de etiología hereditaria con transmisión autosómica dominante de penetrancia incompleta o reducida y expresividad variable. Destaca en la clínica: macroglosia, sobrecrecimiento, hipoplasia medio facial, surcos y fosetas en pabellones auriculares, nevus *flameus* facial, omfalocelo, hipoglucemia, y con menor frecuencia hemihipertrofia, tumoraciones malignas y retraso mental.³⁻¹⁰ Un pequeño porcentaje muestra alteración estructural de los brazos cortos del cromosoma 11 p 15.5.^{11,12}

El objetivo principal de este trabajo es delinear en el SWB, la historia natural de la enfermedad y sus niveles de prevención (HNEyNP), tal como Leavell y Clark¹³ la diseñaron para los padecimientos infectocontagiosos. Teniendo por consiguiente un modelo donde se estudia el estado salud-enfermedad, se analizan los factores de riesgo, se une la medicina clínica con la medicina epidemiológica y social, y por otro lado, al estructurar la HNE nos permita actuar con medidas preventivas dependiendo de la ubicación clínica, dígame salud o enfermedad.

Para desarrollar lo anterior, nos hemos basado en nuestra experiencia con 39 pacientes¹⁴ y en otros reportes propios relacionados con la metodología didáctica de la HNE y NP,^{15,16} además en lo reportado recientemente en la literatura.¹⁷⁻²²

La figura 1 nos muestra en forma gráfica la HNEyNP del síndrome que nos ocupa, describiremos en forma sucinta lo más sobresaliente en cada uno de los apartados.

Período prepatogénico

Agente. La participación del DNA es indudable, se ha mapeado el gen del SWB en la región o segmento 15.5 de los brazos cortos del cromosoma 11 (11p15.5),^{18,19} es decir, que una alteración estructural o molecular a ese nivel podrá ser determinante de la enfermedad. Se ha descrito, a nivel citoge-

nético, duplicaciones derivadas del padre, translocaciones e inversiones derivadas de la madre, a nivel molecular: mutaciones somáticas o gaméticas con transmisión de preferencia de mujeres portadoras, *disomía* uniparental paterna. Por otro lado, la región del SWB presenta impronta génica²¹ a nivel cromosómico o alélico, lo que traduce inactivación, y esto se presenta en el cromosoma materno, por lo que habrá expresión diferencial de los genes de origen paterno a los de origen materno, ya que para un desarrollo normal se requieren de sus representaciones genéticas maternas y paternas iguales.

Toda esta gama de alteraciones estructurales o moleculares constituyen un genotipo diverso que ocasiona un mismo cuadro clínico, por lo que el síndrome es representativo de heterogeneidad genética. Esta heterogeneidad ha permitido la propuesta de diversos modelos que ayuden a la explicación diferente del cuadro clínico, los modos de transmisión, la predisposición a tumor, etc., por lo que algunos investigadores sugieren más de un locus para el fenotipo WB.^{20,21}

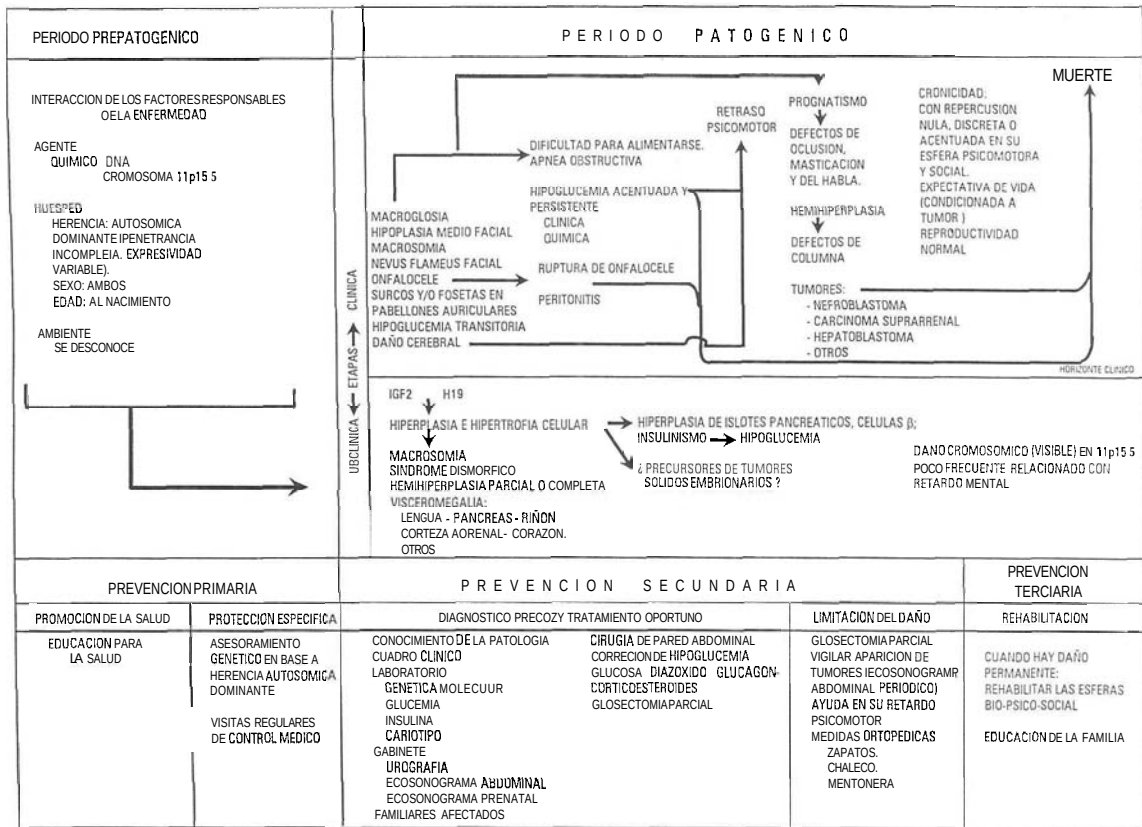
Huésped. Se acepta que el tipo de herencia es autosómica dominante con penetrancia reducida y expresividad variable. Esto es que, basta la presencia de un solo gen anormal para que se presente la patología; la penetrancia reducida señala que a pesar de su genotipo WB, algunos fallan para expresar la enfermedad y la expresividad variable nos denota diversidad clínica. Lo anterior explica, en parte, el que existan afectados con padres indemnes clínicamente.

Ambiente. Tanto el micro, matro y macroambiente no parecen influir en su presencia.

Período patogénico

Etapa *subclínica*. Algo que fundamenta el SWB es presentar sobrecrecimiento (talla y peso) sin llegar a gigantismo (>3DE), esto es debido a hiperplasia e hipertrofia celular; la presencia de estos sucesos parece entenderse mejor ahora que los estudios moleculares demuestran en la región 11p15.5 dos genes fuertemente ligados y recíprocamente improntados,^{20,22} IGF2 y H19. Un gen paterno activo IGF2 codifica para un factor de crecimiento fetal mayor (interviene mejorando el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y pro-

HISTORIA NATURAL DEL SÍNDROME DE WIEDEMANN-BECKWITH Y SUS NIVELES DE PREVENCIÓN



teínas y actúa en la división celular ocasionando mejoría del crecimiento), cuyo alelo materno es usualmente inactivo debido a impronta, y H_{19} , que puede ser el gene activo materno, supresor del crecimiento y defectos de tumor, con impronta del alelo paterno. Así por ejemplo duplicaciones paternas en 11p15.5 traerá sobreexpresión de IGF2 o translocaciones e inversiones en 11p15.5 materno daría el mismo resultado al anular el efecto supresor del crecimiento, esto mismo podría aplicarse en parte a la presencia de tumor, sobre todo si la hiperplasia celular se toma como, predecesor de tumor. Es conveniente señalar que la hemihipertrofia (hemihiperplasia es más correcto según Cohen), forma parte del sobrecrecimiento y que su presencia aumenta el riesgo de tumor.

La hiperplasia de células B traerá insulinoismo e hipoglucemia concomitante. La presencia de alteración citogenética generalmente se liga a retardo mental.¹²

Etapas clínicas. Las principales manifestaciones están en la figura 1, datos más completos de nuestra serie, comparados y sumados a otros de la literatura aparecen en el cuadro I. En la figura 2 se ilustran algunos casos clínicos.

Es evidente que la signología es más aparente al nacimiento. La macroglosia puede ser enorme que produzca apnea, o bien, ser discreta y de menor significación al pasar los años. La hipoplasia medio facial y el nevus *flameus* de frente o región intercilial son menos aparentes con el tiempo. La talla no muestra "gigantismo" término que inicialmente la literatura empleó en forma errónea, ya que esto implica que la talla se encuentre >3 DE de la media. Nuestros pacientes a una edad promedio de 48/12 se situaron en la percentila (pct) 62.3 ± 36.8 en los hombres y 54.9 ± 28.9 en las mujeres, el peso se encontró en la pct 62.2 ± 35.9 y 76.8 ± 18.2 respectivamente, esto difiere de lo señalado en la literatura anglosajona, que en promedio están >90 pct, discrepancia más bien relacionada con factores étnicos y ambientales. Talla y peso en definitiva evolucionan en pct altas a través de la niñez y de la adolescencia. El retardo mental presente en un 5-10% puede tener relación con prematuridad, hipoglucemia y presencia de alteración cromosómica en 11p15.5, su grado va de moderado a severo.

Es necesario detectar hemihipertrofia parcial o total, ya que la frecuencia de tumores embrionarios

está relacionada a ella, así en forma global el desarrollo de tumores sólidos en ellos, en la primera década de la vida es de 7.5%²³ y si se toma en cuenta en forma global a pacientes afectados pero sin hemihipertrofia, el riesgo es de 2%; en cambio si existe hemihipertrofia el riesgo prácticamente asciende a un 50%.

En términos generales la signología es más florida en etapas tempranas, las complicaciones de hipoglucemia habitualmente se presentan en las primeras 72 horas de nacido, la presencia de retardo psicomotor se detectará en el primer año de vida, las complicaciones originadas por la macroglosia pueden observarse desde el nacimiento y más tarde las originadas por el prognatismo mandibular. Los defectos de columna aparecen como consecuencia de la hemihipertrofia y estarán de acuerdo a la severidad de la misma. Es obvio que en la evolución debemos de considerar la aparición de tumores sólidos. Hasta el momento no se señala limitante en la reproducción.

El análisis clínico juicioso descartará otras patologías: hipotiroidismo, síndrome de Simpson-Golabi-Behmel.²⁴

Niveles de prevención

Aunque en medicina generalmente se toma la palabra "prevenir" como sinónimo de evitar un padecimiento, una complicación recaída, el término dentro de la HNE y NP es más amplio.¹⁵

Prevención primaria

Promoción de salud Elevar la educación médica de la comunidad.

Protección específica. No hay una medida para evitar la presencia del síndrome, sin embargo, dos aspectos importantes podemos citar, a) el asesoramiento genético, es imprescindible, sin embargo es lo más difícil, tenemos que partir que, el tipo de herencia es autosómico dominante con muchas irregularidades, en principio hay casos familiares (15%) y esporádicos (85%), pero dada la penetrancia reducida, un caso familiar se puede tomar como un caso esporádico al no encontrar manifestaciones clínicas por línea materna o paterna, por eso es necesario la exploración minuciosa en la

parentela de primer y segundo grado, tratando de detectar signología específica de mayor frecuencia. De demostrar un caso familiar, el riesgo para futuros embarazos es de 50%. Si el estudio citogenético muestra alguna de las aberraciones ya señaladas en la región 11p15, se practicará estudio de cromosomas a los padres, si en ellos hay normalidad, podemos tomar como una anomalía de novo con riesgo prácticamente nulo de repetición, si uno de los padres porta la aberración, el riesgo dependerá del mecanismo de la anomalía, por lo tanto la posibilidad de repetición es variable. Si se puede estudiar a nivel molecular

(descartada la presencia familiar) vale la pena ver si es portador de disornia uniparental, ya que el 20% de los casos esporádicos la presentan, su recurrencia en futuros embarazos es muy baja, dado que esto representa mosaicismo somático, es decir un suceso postcigótico. Si no hay alteración citogenética o molecular y se ha descartado presencia familiar, se toma como caso esporádico con un riesgo de recurrencia empírico, quizás de 2-4%. Todo lo anterior nos indica lo difícil que resulta establecer un asesoramiento genético adecuado. El otro aspecto será b) la posibilidad de detección temprana a través de la visita médica periódica.

Cuadro I. Comparación de signos clínicos en el síndrome de Wiedemann-Beckwith

	Martínez y col**		Casos reportados		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Masculino	24/39	61.5	106/206+	51.5	130/245	53.1
Femenino	15/39	38.5	100/206+	48.5	115/245	46.9
Antecedentes familiares (una familia)	6/39	15.4				
Primer término	27/38	71.1	38/51 ++*	74.5	65/89	73.0
Prematuro	11/38	28.9	13/51 ++*	25.5	24/89	27.0
Polihidramnios	18/34	52.9	23/45 +	51.1	41/79	51.9
Hipoglucemia	12/35	34.3	92/158 +	58.2	104/193	53.9
Macroglosia	37/39	94.9	225/230 +	97.8	262/269	97.4
Microcefalia al nacimiento	0/19	0				
Occipucio prominente	13/36	36.1	39/54 +	72.2	52/90	57.8
Hipoplasia medio facial	35/38	92.1	52/64 +	81.3	87/102	85.3
Nevus flammeus	25/38	65.8	64/126 +	50.8	89/164	54.3
Surcos/fosetas en pabellones auriculares	29/39	74.4	96/160 +	60.0	125/199	62.8
Macrostomia	19/38	50.0				
Eventración diafragmática	2/22	9.1				
Hernia umbilical	18/39	46.2	37/75 +	49.3	55/114	48.2
Distasis de rectos	11/39	28.2	14/42 +	33.3	25/81	30.9
Onfalocelo	16/39	41.0	165/224 +	73.7	181/263	68.8
Criptorquidia	10/24	41.7	0/6 ++	0	10/30	33.3
Piernas incurvadas	22/33	66.7				
Hemihipertrofia	7/39	19.7	60/436 ++*	13.8	67/475	14.1
Tumores	2/39	5.1	34/438 ++*	7.8	36/477	7.5
Hemihipertrofia y tumores	1/2	50.0	17/35 ++*	48.6	18/37	48.6

+ Pettenati y col (9): Su serie y 226 casos reportados.

++ Pettenati y col (9): Sus 22 casos.

* McManamny y col (8) sus 30 casos.

o Wiedemann (23): Datos de 388 casos reportados.

Martínez y col**

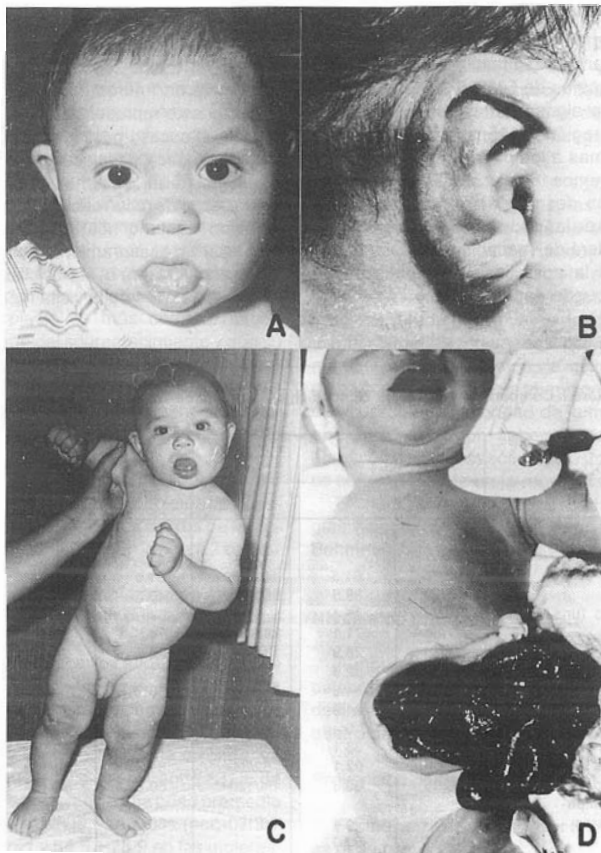


Figura 2. Obsérvese **A.** Telecanto, puente nasal plano, macroglosia. **B.** Surcos principalmente en el lóbulo. **C.** Macrosomía, hemihipertrofia izquierda. **D.** Onfalocele gigante

Prevención secundaria

Diagnóstico precoz y terapéutica oportuna. La valoración sensata de la signología es la que nos conducirá al diagnóstico, ante un caso dudoso se podría hacer uso de los instrumentos que nos presenta la genética molecular o el hecho de que

que el paciente presente alteraciones estructurales específicas de 11p, o demostrar hiperinsulinismo/hipoglucemia; en otras ocasiones es el ecocardiograma pre natal (macroglia, onfalocelo) quien nos indicará su presencia, sobre todo cuando hay antecedente. Establecido el diagnóstico nos queda de inmediato conocer si nuestro paciente es portador

por de una tumoración abdominal; para ello la ecsonografía es un método no invasor de gran utilidad. Acto seguido será la detección de familiares afectados. La terapéutica inicial será de acuerdo al cuadro clínico: glossectomía parcial, corrección quirúrgica del onfalocele, tratamiento de la hipoglucemia, iniciando con glucosa intravenosa no mayor del 10% para evitar estimulación de células beta y significativo insulínismo, si no hay respuesta adecuada probar otros fármacos: diazóxido, glucagon, corticoesteroides.

Limitación del daño. Es nuestra obligación como médicos, evitar complicaciones así como detener o disminuir el curso de una enfermedad, por consiguiente esta en nuestras manos utilizar medidas de diagnóstico, como de tratamiento: mentonera, glossectomía parcial, mejoría del retardo psicomotor, pero sobre todo detección de tumores sólidos, para ello el ecosonograma abdominal cada semana en el primer mes, cada 3/12 hasta los tres años, cada 6/12 hasta los seis años, cada año hasta terminar la adolescencia. En estas mismas fechas se hará la entrevista para la exploración física y orinálisis. A la feto proteína anual será de ayuda para detectar patoblastoma.

Prevención terciaria

Rehabilitación. Nuestra tarea no concluye con el diagnóstico y la terapéutica inmediata, sino con la integración del paciente al medio familiar, escolar y social, por lo que si hay daño específico biopsicosocial hay que ofrecer lo adecuado.

Discusión

Hemos enmarcado un padecimiento genético dentro de un esquema diseñado para los padecimientos infectocontagiosos, es obvio por lo tanto, comprender que punto por punto de lo estructurado por Leavell y Clark no es aplicable, más que en los padecimientos transmisibles, sin embargo de ese modelo podemos sacar muchas utilidades, dentro de lo que destaca en particular que, conociendo la HNE, se podrán llevar a cabo las medidas de prevención, mismas que se utilizarán dependiendo del momento en que se analice el estado de salud o enfermedad.

Este trabajo no se puede comparar o valorar en un todo con lo reportado¹ por que ellos no siguen en completo el esquema de la HNE y NP, mismo que es mucho mejor que el patrón tradicional. Es posible entonces que así como este padecimiento genético mendeliano se analizó bajo el modelo de la HNE y NP, cualquier otro de la misma etiología es susceptible, con las ventajas ya mencionadas.

Referencias

1. Wiedemann HR. Complexe malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossie, un "syndrome nouveau"? J Genet Hum 1964;13:223-32.
2. Beckwith JB. Macroglossia, omphalocele, adrenal cytomegaly gigantism and hyperplastic visceromegaly. The clinical delineation of birth defects. II. Malformation syndromes. Birth Defects: Original article series 1969;5: 188-196.
3. Irving IM. Exomphalos with macroglossia: a study of eleven cases. J Pediatr Surg 1967;2:499-511
4. Kosseff AL, Hermann J, Opitz JM. The Wiedemann-Beckwith syndrome, genetic consideration and a diagnostic sign. Lancet 1972;1:844.
5. Sotelo AC, Gonzalez CF, Fowler JW. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann: their oncogenic potential. J Pediatr 1980;96:41-50.
6. Best LG, Hoestra RE. Wiedemann-Beckwith syndrome: Autosomal Dominant Inheritance in a family. Am J Med Genet 1981;9:291-299.
7. McKusick VA. EMG syndrome (Exomphalos-Macroglossia-Gigantism syndrome; Beckwith Wiedemann syndrome: Wiedemann-Beckwith syndrome). In: McKusick VA. (ed.) Mendelian inheritance in man. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1994, 130650:464.
8. McManamny DS, Barnett JS. Macroglossia as a presentation of the Beckwith Wiedemann syndrome. Plast Reconstr Surg 1985;75:170-176.
9. Pettenati MJ, Jaines JL, Higgins RR, Wappner R S, Palmer CC, Weaver DD. Wiedemann-Beckwith syndrome: presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of the literature. Hum Genet 1986;74:143-154.
10. Engstrom W, Lirdham S, Schofield P. Wiedemann-Beckwith syndrome. Eur J Pediatr 1988;147:450-457.
11. Waziri M, Patil SR, Hanson JW, Bartley JA. Abnormality of chromosome 11 in patients with features of Beckwith-Wiedemann syndrome J Pediatr 1983;102:873-876.
12. Turleau C, Grouchy J de, Beckwith-Wiedemann syndrome clinical comparison between patients with and without 11p15 trisomy. Ann Genet 1985;28:93-96.
13. Leavell HR, Clark EG. Preventive medicine for the doctor in his community. 3th ed. New York: McCraw-Hill Book Company, 1965.
14. Martínez y Martínez R, Martínez-Carboney R, Ocampo-Campos A, et al. Wiedemann-Beckwith syndrome:

- clinical, cytogenetical and radiological observations in 39 new cases. *Genet Couns* 1992;3:67-76.
15. Novoa-Niz J. Historia natural y social de la enfermedad y sus niveles de prevención. En **Martínez** y Martínez R, ed. La salud del niño y del adolescente. 3a ed. México: Masson-Salvat. 1995:51-72.
 16. Martínez y Martínez R. La salud del niño y del adolescente. 3a ed. México: Masson Salvat. 1995.
 17. **Elliott M, Bayley R, Cole T, Temple IK, Maher ER.** Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet* 1994;46:168-74.
 18. Koufos A, Grundy P, Morgan K, et al. Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms tumour locus both map to 11p15.5. *Am J Hum Genet* 1989;44:711-19.
 19. Ping AJ, Reeve AL, Law DJ, Young M, Boehnke M, **Feinberg AP.** Genetic linkage of Beckwith-Wiedemann syndrome to 11p15. *Am J Hum Genet* 1989;44:720-23.
 20. Cohen MM Jr. Letter to the editor. Wiedemann-Beckwith syndrome imprinting, IGF2, and H19: implication for hemihyperplasia associated neoplasms and overgrowth. *Am J Hum Genet* 1994;52: 233-4.
 21. Weksberg R. Letter to the editor. Wiedemann-Beckwith syndrome: genomic imprinting revisited. *Am J Med Genet* 1994;52:235-6.
 22. Weng EY, Mortier GR, Graham JR. **Beckwith-** Wiedemann syndrome. An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1995;34:317-26.
 23. Wiedemann HR. Tumours and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr* 1983;141:129.
 24. Hughes-Benzie RM, **Hanson J, Hunter A, Cole T.** The importance of differentiating Simpson-Colabi-Behmel and Beckwith-Syndrome. *J Med Genet* 1992 b;29:228.
 25. Martínez y Martínez R, Ocampo CR, Pérez AR, Corona RE, **Cantú JM.** The Wiedemann-Beckwith syndrome in four sibs including one with associated congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1985;143:233-35.