

AVANCES EN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y BASES MOLECULARES

Diagnóstico clínico y molecular, cribado y manejo del síndrome de Beckwith-Wiedemann

Jair Tenorio, Pedro Arias, Pablo Lapunzina

Laboratorio de Sobrecrecimientos, Sección de Endocrinología Molecular, INGEMM Instituto de Genética Médica y Molecular. Hospital Universitario La Paz, Idipaz, CIBERER Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Raras, ISCIII. Madrid

Introducción

El Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) es un trastorno del imprinting genómico que se caracteriza por una variabilidad fenotípica que puede incluir sobrecrecimiento, macroglosia, defectos de la pared abdominal, hipoglucemia neonatal, sobrecrecimiento lateralizado y predisposición a tumores embrionarios^{1,2}. La delineación de los defectos moleculares dentro de la región 11p15.5 improntada puede predecir los riesgos de recurrencia familiar y el riesgo (y tipo) de tumor embrionario³⁻⁵. A pesar de los avances recientes en el conocimiento de las bases moleculares de la patología, existe una marcada heterogeneidad en los criterios de diagnóstico clínico y la atención médica de estos pacientes. Recientemente se

acordaron 72 recomendaciones para el diagnóstico y manejo clínico y molecular de BWS, incluidos protocolos completos para el estudio molecular, la atención y el tratamiento desde el período prenatal hasta la edad adulta⁶. Las recomendaciones de consenso se aplican a los pacientes con espectro de Beckwith-Wiedemann (BWSp) que cubren el BWS clásico sin un diagnóstico molecular y los fenotipos relacionados con el BWS con una anomalía molecular de 11p15.5 (Figura 1). Aunque el grupo de consenso recomienda un programa de vigilancia de tumores dirigido a subgrupos moleculares, la vigilancia puede diferir según el sistema de salud local (por ejemplo, en los Estados Unidos), y los resultados de la vigilancia dirigida y universal deben evaluarse prospectivamente. Se requiere colaboración internacional, incluida la moni-

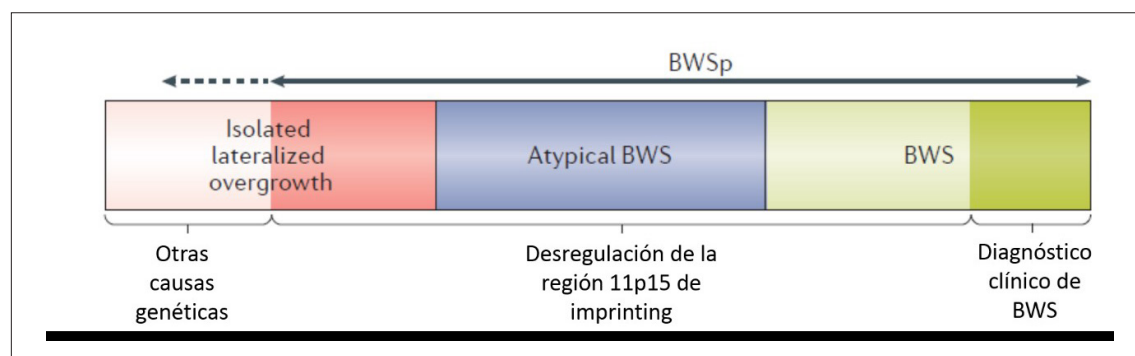


Figura 1. El espectro de Beckwith-Wiedemann.

El grupo de consenso presentó el concepto de Beckwith-Wiedemann Spectrum (BWSp) que incluye a pacientes con un diagnóstico clínico de síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS) con o sin un cambio genético (epi) en el locus BWS en el cromosoma 11p15; pacientes con "BWS atípicos" (definidos como menos características cardinales y sugestivas que las necesarias para un diagnóstico clínico de BWS) y un cambio genético (epi) en el locus de BWS; y pacientes con "crecimiento excesivo lateralizado aislado" y un cambio genético (epi) en el locus BWS. La línea de puntos indica que algunos pacientes con crecimiento lateralizado aparentemente aislado y sin anomalías de 11p15 podrían posteriormente tener una anomalía de 11p15 en las pruebas en tejido ó con una prueba más sensible. Los pacientes con BWS clínico y ninguna anomalía detectable de 11p15 pueden investigarse más a fondo con una evaluación clínica adicional y la consideración de otros síndromes que pueden tener características que se superponen con BWSp y que se justifiquen las pruebas apropiadas para esos síndromes.

Modificado de Brioude F, et al. 2018 (ref. 6).

torización prospectiva de los resultados de la implementación de estas recomendaciones de consenso, para ampliar la base de evidencia para el diseño de vías de atención óptimas.

Aspectos clínicos del BWS

Desde las primeras descripciones de Beckwith y Wiedemann en la década de 1960, ha habido muchos intentos de definir el BWS utilizando diversos criterios clínicos; sin embargo, no ha surgido una definición clínica acordada de BWS^{1,2}. Desde los hallazgos en la década de 1990 de anomalías moleculares del cromosoma 11p15.5 en BWS, se ha reconocido que estos cambios genéticos y epigenéticos son frecuentemente en mosaico y conducen a una variedad de fenotipos clínicos⁷⁻⁹. Estos incluyen el “BWS clásico” (OMIM # 130650), que se caracteriza por macroglosia, defectos de la pared abdominal anterior y crecimiento excesivo prenatal y postnatal, entre otros, y también algunos casos de crecimiento excesivo lateralizado aislado (anteriormente llamado ‘hemihipertrofia aislada’ o ‘hemihiperplasia aislada’; OMIM # 235000) y pacientes con una anomalía molecular del cromosoma 11p15.5 que no encajan en estos dos primeros grupos, una condición denominada “BWS atípico”. Dados los fenotipos superpuestos y los mecanismos moleculares comunes entre estos grupos, un Grupo de consenso decidió que estas combinaciones de fenotipo y / o genotipo podrían clasificarse mejor como partes del espectro de BWS y que las recomendaciones de este consenso deberían aplicarse a individuos con características de este espectro de BWS⁶.

El BWS se caracteriza clásicamente por macroglosia, macrosomía, defectos de la pared abdominal y un mayor riesgo de tumores embrionarios¹⁰. Existe un creciente reconocimiento de que no todos los pacientes con BWS muestran todas estas características fenotípicas y que los pacientes no han sido diagnosticados porque no presentaron una de estas características, como la macrosomía, que inicialmente se consideró una característica cardinal, pero está presente solo en poco más de la mitad de los neonatos con un defecto molecular en 11p15.5. Las características clínicas descritas como parte del sistema de puntuación de consenso BWS incluyen características que, cuando están presentes, tienen más probabilidades de conducir a un diagnóstico positivo (denominado “Características cardinales”), que incluye macroglosia, omphalocele, crecimiento excesivo lateralizado, tumor de Wilms multifocal o nefroblastomatosis, hiperinsulinismo y hallazgos de patologías específicas (como citomegalia suprarrenal o displasia mesenquimatosa placentaria). La macrosomía se ha definido de acuerdo con diferentes criterios en diferentes cohortes clínicas, lo que dificulta la evaluación del papel que tiene como característica cardinal. El crecimiento excesivo lateralizado es el término nove-

doso para hemihipertrofia (o hemihiperplasia), que se define como crecimiento excesivo asimétrico de parte del cuerpo. Los tumores embrionarios, como los tumores de Wilms y el hepatoblastoma, pueden aparecer en pacientes sin BWS; sin embargo, los tumores de Wilms multifocales son más probables en BWS¹¹⁻¹³. Como característica cardinal, el hiperinsulinismo se define como hipoglucemia prolongada en el contexto de niveles elevados de insulina que duran más de una semana y / o requieren tratamiento intensificado, mientras que la hipoglucemia transitoria se resuelve sin la necesidad de una intervención adicional¹⁴. Si bien no siempre se pueden evaluar los hallazgos de patología (especialmente cuando no se sospecha la presencia de BWS antes del nacimiento o cuando se recolectan muestras de placenta), se debe considerar el diagnóstico de BWS en casos de citomegalia de la corteza suprarrenal, displasia mesenquimatosa placentaria y adenomatosis pancreática. Además, si las muestras están disponibles (especialmente de la placenta después del nacimiento) y se está considerando el diagnóstico, la investigación patológica puede ser necesaria para hacer el diagnóstico clínico⁶.

Conclusiones

Las recomendaciones del primer grupo de consenso internacional de BWS proporcionan un marco para mejorar el diagnóstico y la gestión de pacientes con BWS. Dado que BWS se caracteriza por una genética compleja y fenotipos multisistémicos variables, es importante que se identifique a un clínico de seguimiento para cada paciente para asegurar la coordinación de los numerosos aspectos de la atención durante la infancia. Las guías de diagnóstico y atención propuestas pretenden ser prácticas (por ejemplo, dirigir la vigilancia de tumores a grupos de alto riesgo). Sin embargo, en algunos sistemas de salud y entornos médico-legales, es posible que se requiera evidencia adicional para cambiar la práctica clínica.

Referencias Bibliográficas

1. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: Another syndrome. *West Soc Pediatr Res*. 1963;11.
2. Wiedemann HR. Familial malformation complex with umbilical hernia and macroglossia--a “new syndrome”? *J Genet Hum*. 1964;13:223-32.
3. Henry I, Bonaiti-Pellié C, Chehensse V, Beldjord C, Schwartz C, Utermann G, Junien C. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature*. 1991;351(6328):665-7.
4. Reik W, Brown KW, Schneid H, Le Bouc Y, Bickmore W, Maher ER. Imprinting mutations in the Beckwith-Wiedemann syndrome suggested by altered imprinting.

- ting pattern in the IGF2-H19 domain. *Hum Mol Genet.* 1995;4(12):2379-85.
5. Hatada I, Ohashi H, Fukushima Y, Kaneko Y, Inoue M, Komoto Y, et al. An imprinted gene p57KIP2 is mutated in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet.* 1996;14(2):171-3.
6. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Blik J, Ferrero GB, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):229-249.
7. Ibrahim A, Kirby G, Hardy C, Dias RP, Tee L, Lim D, et al. Methylation analysis and diagnostics of Beckwith-Wiedemann syndrome in 1,000 subjects. *Clin Epigenetics.* 2014;6(1):11.
8. Elliott M, Bayly 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(2):168-74.
9. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1):8-14.
10. Maas SM, Vansenne F, Kadouch DJ, Ibrahim A, Blik J, Hopman S, et al. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A.* 2016;170(9):2248-60.
11. Brioude F, Lacoste A, Netchine I, Vazquez MP, Auber F, Audry G, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome: Growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):457-65.
12. Mussa A, Russo S, Larizza L, Riccio A, Ferrero GB. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome: a paradigm for genomic medicine. *Clin Genet.* 2016;89(4):403-41.
13. Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Freschi A, Calzari L, Maitz S, et al. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(2):183-90.
14. Munns CF, Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84(1):F67-9.