

## Síndrome de Beckwith—Wiedeman en Tres Hermanas

Dr. Carlos Almazán A.<sup>1</sup>, Dra. Margarita Jullian P.<sup>1</sup>,  
Dr. Wenceslao Aranda R.<sup>2</sup>

### Beckwith—Wiedeman Syndrome in Three Sisters

The occurrence of Beckwith—Wiedeman Syndrome in three sisters from the same mother and different father is reported. Two of them were twins and died in early infancy. The third one is now 12 years old and with the exception of Beckwith—Wiedeman Syndrome features she is healthy. The possible dominant autosomic nature of the syndrome is discussed.

En el año 1963 Beckwith<sup>1</sup> comunicó por primera vez los resultados de la necropsia de tres niños con onfalocele, macroglosia muscular e hipertrofia de varios órganos, atribuyendo su fallecimiento a hipoglicemia neonatal<sup>2</sup>. Posteriormente han aparecido numerosas publicaciones extranjeras<sup>3-4</sup> y nacionales<sup>5-6</sup>, en las cuales se plantea con mayor claridad un cuadro clínico definido, manteniéndose aún en discusión su tipo de herencia.

En esta oportunidad se presentan tres casos de ocurrencia familiar y se discute su probable mecanismo de transmisión genética.

### Casos Clínicos

Se presentan tres hermanas, dos de ellas gemelas, hijas de la misma madre y distinto padre, todos sanos, y sin antecedentes familiares de casos similares a los que se relatan. No había consanguinidad entre la madre y los padres, ni parentesco entre estos últimos. La madre fue el producto de un embarazo de término, con peso de nacimiento de 3.500 g., período de recién nacido normal y examen físico sin alteraciones. La genealogía correspondiente se observa en la Figura 1.

<sup>1</sup> Médicos pediatras. Hospital Infantil Exequiel González Cortés.

<sup>2</sup> Becario de Pediatría. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sur. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Hospital Exequiel González Cortés.

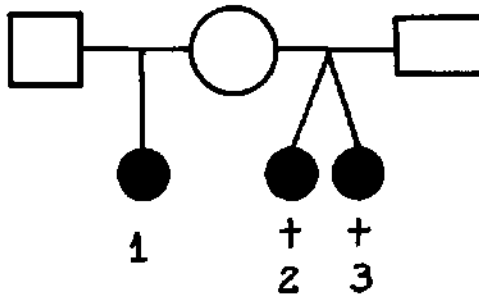


Figura 1. Genealogía de los casos presentados.

*Caso 1:* C.M.P. sexo femenino, nacida el 9.8.1981, pesó 4.850 g. y su talla fue de 52 cm., período neonatal sin complicaciones. A los cinco años de edad fue sometida a reducción quirúrgica de la lengua para corregir macroglosia. No ha tenido evidencia de cardiopatía congénita. A los 12 años tenía rasgos faciales toscos con nariz bastante ancha, mentón prominente, leve exoftalmos, fisuras lineales en los lóbulos de ambos pabellones auriculares, manos y pies grandes. CI 90 (Figura 2).



Figura 2. Caso 1, rasgos faciales toscos, lengua prominente, lóbulo de la oreja con fisuras lineales.

*Caso 2:* R.Q.P. sexo femenino, nacida el 24.2.1983 producto de embarazo gemelar, parto de término, gemelo II, peso de nacimiento 2.780 g. Occipucio prominente, orejas de implantación baja, fisura lineales en ambos lóbulos, gran macroglosia, soplo cardíaco sistólico 3/6, hepatome-

galia y hernia umbilical reductible. Desde su nacimiento sufría crisis de hipoglicemia y signos de insuficiencia cardíaca originada en un ductus arterioso persistente, a lo que se agregó bronconeumonía, falleciendo a los 58 días de vida. En vida se descartó presencia de hipotiroidismo (T3, T4, TSH y edad ósea normales).

*Caso 3:* N.Q.P. sexo femenino, nacida el 24.2.1983, gemelo I del caso anterior, peso de nacimiento 3.180 g., talla 48 cm. Occipucio prominente, micrognatia, macroglosia, fisuras en los lóbulos de ambas orejas y hernia umbilical reductible. Durante el período de recién nacido sufrió episodios de hipoglicemia. Dada de alta a los 53 días de vida reingresó 20 días más tarde por bronconeumonía que le provocó la muerte. En vida se descartó cardiopatía congénita e hipotiroidismo (Figuras 3 y 4).



Figura 3. Caso 3, pabellones auriculares de implantación baja, macroglosia, hernia umbilical.



Figura 4. Caso 3, detalle de la cara resaltando la macroglosia, occipucio prominente y fisuras lineales del lóbulo de la oreja.

En ambos casos las necropsias confirmaron los hallazgos clínicos, encontrándose además hepatomegalia. No se realizaron estudios histológicos.

### COMENTARIO

El diagnóstico de estos tres casos surge del antecedente de peso de nacimiento aumentado (4.850 g. en el caso 1, 2.780 g. y 3.180 g. en los casos 2 y 3 respectivamente, considerando el carácter gemelar de los dos últimos), las crisis hipoglucémicas en el período de recién nacido, el fenotipo con rasgos toscos y grandes, macroglosia, fisuras en los lóbulos de las orejas, hernia umbilical y otros, en niños en que se descartaron enfermedades como el Síndrome de Sotos (gigantismo cerebral) e hipotiroidismo congénito. En general hay consenso en que las características de este síndrome son bastante flexibles, sin embargo, los hallazgos más frecuentes serían onfalocele o hernia umbilical, macrosomía o gigantismo post-natal, macroglosia, visceromegalia e hipoglucemia neonatal, esta última, presente en el 50% de los niños. Lo anterior, y resultado de las autopsias de los dos casos fatales, aún cuando no se hicieron estudios histológicos permiten plantear con razonable seguridad el diagnóstico de síndrome de Beckwith-Wiedeman.

El tipo de herencia de este síndrome ha sido motivo de discusión: los primeros informes de Wiedeman<sup>3</sup> en tres hermanos y de Irving<sup>4</sup> en dos hermanos y un primo, sugerían transmisión autosómica recesiva. Posteriormente varios autores, entre ellos Kossef<sup>7</sup> presentaron genealogías que orientaban hacia herencia autosómica dominante. Algunos años después este mismo autor<sup>8</sup>, invocó el concepto de premutación, para explicar los hallazgos en algunas familias. Sommer, citado en Mc Kusic<sup>9</sup> describe tres hermanas sanas que tuvieron a un total de ocho niños aquejados por

el síndrome, interpretando la herencia como autosómica dominante con el fenómeno de mutación retardada. En la misma obra se cita un informe de Puissan sobre una familia de seis hermanos (dos de ellos gemelos) cuyos padres eran sanos y no consanguíneos. Finalmente Best y Hoekstra (en Mc Kusick), presentaron una familia al parecer variable.

La genealogía de nuestros pacientes es similar a la descrita por Sommer y Puissan, vale decir recurrencia en hermanos hijos de padres sanos no consanguíneos; la madre tiene antecedentes de peso de nacimiento adecuado, no presentó hipoglucemia neonatal y sus rasgos fenotípicos son normales, lo que hace poco probable que se trate de herencia autosómica dominante con expresividad variable, aún cuando ésta no se puede descartar. Otra explicación para la genealogía de los casos presentados sería suponer una herencia autosómica dominante con un fenómeno de premutación o de mutación retardada, dependiente de la madre, por ser ella el progenitor común.

No obstante ya sea que se trate de expresividad variable, de premutación o de mutación retardada parecía corresponder a un tipo de herencia autosómica dominante y por lo tanto su riesgo de recurrencia sería de 50%.

### RESUMEN

Se presentan los casos clínicos de tres hermanas, dos de ellas gemelas, fallecidas a corta edad y una tercera hermana de doce años de edad procedentes de embarazos de la misma madre con diferentes padres. Los tres casos presentan rasgos sugerentes del Síndrome de Beckwith-Wiedeman. Se discuten algunos hechos de la transmisión genética de este cuadro.

### REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Beckwith, J.B.: Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hiperplasia of kidneys and pancreas and Leydig-cell hiperplasia another syndrome? . Presented at annual meeting of Western Society for Pediatric Research, Los Angeles Calif. Nov. 11, 1963.
- <sup>2</sup> Beckwith, J.B.: "Macroglosia, omphalocele, adrenal cytomegaly, gigantism and hyperplastic visceromegaly" Birth Defects: Original Article Series, Baltimore. Vol. V (2): 188, 1969.
- <sup>3</sup> Wiedeman, H.R.: Complexe malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossie, un "Syndrome Nouveau" J. Genet. hum. 13: 223, 1964.
- <sup>4</sup> Irving, U.: Exomphalos with macroglossia: a study of 11 cases. J. Pediatr. Surg. 2: 499, 1967.
- <sup>5</sup> Mena, M., Strickeler, A.: Síndrome de Wiedeman-Beckwith (macroglosia-onfalocele-macrosomía). Rev. Chil. Pediatr. 50 (1): 59, 1979.
- <sup>6</sup> Aspillaga, M., Avendaño, L., Morizon, G., Mosca, V., Biancani, F.: Síndrome de Wiedeman-Beckwith. Rev.

- Chil. Pediatr. 48: 183. 1977.
- <sup>7</sup> Koseff, A.L., Herrmann, J. and Opitz, J.M.: The Wiedeman-Breckwith Syndrome: genetic consideration and diagnostic sign (letter) Lancet: 844 only, 1972.
- <sup>8</sup> Koseff, A.L., Herrmann, J., Gilbert, E.F., Videskul, C., Lubinsky, M. and Opitz, J.M.: The Wiedeman-Breckwith Syndrome Europ. J. Pediatr. 123: 139, 1976.
- <sup>9</sup> Mc Kusick, V.A.: Mendelian Inheritance in Man. 6th. ed., Baltimore, London p. 155, 156.