

Hipoglucemia, Síndrome polimalformativo ... ¿De qué estamos hablando?



Carmen Méndez Fernández (Rotatorio Pediatría)
Tutora: Dra. Eva García Cantó (Neonatología)
Servicio de Pediatría, HGUA

Anamnesis

♀ □ RN Pret de **32+5 SG**, AEG 1985g (**P50-75**), ingresa por **prematuridad**, sospecha prenatal de síndrome **polimalformativo**

Antecedentes gestacionales: Madre **40** años. **Hipotiroidismo** (Eutirox). **FIV** (esterilidad ♂ □). **Colestasis gravídica**. **Diabetes gestacional** insulinizada.

Ecografías prenatales:

- **20sg:** sospecha **onfalocele**
- **23+5sg:** fémur y húmero pequeños y curvados. **Hernia umbilical** y abdomen grande, con **quistes** ~ glándulas **suprarrenales** → RMN fetal
- **27+6sg:** **Polihidramnios**

Antecedentes perinatales: cesárea. Nace **sin tono** y **sin esfuerzo respiratorio** → **Reanimación (VPPI)**. A los 5': distress respiratorio **APGAR 3/8** → UCIN sin soporte respiratorio

Exploración física y pruebas complementarias

Exploración Física:

Facies peculiar, macroglosia, fisura palatina, pabellones auriculares con aumento de pliegues, dedos en martillo, cordón umbilical grande, diástasis de rectos. Leve distress respiratorio



Pruebas complementarias:

- Hemograma y bioquímica: normales
- Controles de glucemia: ***Hipoglucemia precoz (20 mg/dL).***
- Ecografía renal: ***quistes renales***
- Ecografía cerebral: sin alteraciones
- Estudio cardiológico: ectasia de a. coronarias (I + DA)
- Estudio genético y biología molecular: pendientes

Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia

Etiología de la hipoglucemia neonatal

Causas de hipoglucemia neonatal transitoria

- Disminución de depósitos y/o de la producción de glucosa
 - CIR
 - Ayuno, desnutrición
 - Prematuridad
- Hiperinsulinismo
 - Hijo de madre diabética, CIR, asfixia
 - Eritroblastosis fetal-enfermedad hemolítica aloimmune
 - Malposición del catéter con glucosa en tronco celíaco/arteria mesentérica superior
 - Retirada rápida de perfusión con glucosa a alta concentración
 - Tratamiento materno con hipoglucemiantes (sulfonilureas, propranolol, simpaticomiméticos β como terbutalina, etc.)
 - Exceso de administración exógena en neonato con hiperglucemia
- Aumento de la utilización de glucosa
 - Estrés perinatal, sepsis, *shock*, asfixia, hipotermia, cardiopatía
 - Exanguinotransfusión, policitemia

Causas de hipoglucemia neonatal persistente

- Hiperinsulinismo congénito
 - Hipoglucemia hiperinsulínica persistente de la infancia (AD, AR)
 - Síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniemia
 - Adenomatosis difusa o focal de células β
- Síndrome de Wiedemann- Beckwith
- Trastornos endocrino
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Hipopituitarismo (déficit de GH-déficit de ACTH)
 - Déficit de glucagón
- Errores innatos del metabolismo
 - Alteración de la gluconeogénesis y la glucogenólisis
 - Alteración de la β -oxidación de ácidos grasos
 - Alteración del metabolismo de los aminoácidos



Moro M, Vento M. Parte VI. Alteraciones hidroelectrolíticas, metabólicas y endocrinológicas. En: De guardia en neonatología. 3ª ed. España: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2016. p.176, tabla 28-1.

SD. BECKWITH-WIEDEMANN: Clínica

| | |
|--|--|
| Macrosomía (>P97) | Visceromegalias abd. |
| Macroglosia | Citomegalia adrenocortical fetal (patognomónico) |
| Onfalocele / H.umbilical / Diástasis de rectos | Nevos flamígeros |
| Hipoglucemia | Anomalías renales |
| Hemihiperplasia | Pliegues/hoyos lóbulo oreja |
| Tumores embrionarios (Wilms, hepato/neuroblastoma) | Paladar hendido / Fisura palatina |
| H ^a familiar positiva | Cardiomegalia |

SD. BECKWITH-WIEDEMANN: Características

- Trastorno **crecimiento excesivo** pediátrico - ↑ Riesgo de **tumores embrionarios** (tumor de Wilms, Hepatoblastoma, Neuroblastoma, Rbdomiosarcoma, Feocromocitoma)
- Panétnico. Incidencia 1/10300-13700. ♀□=♂□. Gemelos monocigóticos ♀□. Técnicas reproductivas: **FIV** (x10)
- Esporádico 85%; Familiar 15% (**cr 11p15**: *CDKN1C*, *H19*, *IGF2* y *KCNQ10T1*)
- Base genética:
 - Pérdida metilación en IC2 (50%)
 - UPD paterno 11 (20%)
 - Ganancia de metilación en IC1 (5%)
 - Mutaciones en gen *CDKN1C* (5% esporádicos)
 - Duplicación paterna, inversión materna o translocación que involucra la banda p15.5 cr11 (<1%)
 - Alteración desconocida / no detectada (20%)

SD. BECKWITH-WIEDEMANN: Diagnóstico

- **Examen clínico:**

3 criterios mayores
o 2 mayores + 1 menor

- **Cariotipo:**

Anomalías Cr11 (11p15)
(≤1% afectados)

- **Pruebas genéticas más avanzadas:**

- **DX prenatal:** Ecografía (polihidramnios, onfalocele, macrosomía) + amniocentesis genética

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 ₅₀ | Macroglosia Peso al nacimiento > P ₅₀ 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 al⁹⁹.

Lapunzina - Badía P, Del Campo - Casanelles M, Delicado - Navarro A, Fernández - Toral J, García - Alix A, García - Guereta L. Guía clínica para el seguimiento de paciente con síndrome de Beckwith-Wiedemann. Anales de pediatría. 2006; 64: 252-259

MS-MLPA

Secuenciación de ADN

1. Mutaciones gen *CDKN1C* (40% de los casos familiares y 5 - 10% sin afectación familiar)
2. Alteraciones de la metilación en el cromosoma materno
3. Disomía uniparental paterna

Evolución Caso Clínico - Tratamiento

- **Hipoglucemia** → Bolo de suero glucosado 10% (2 ml/kg) + perfusión de glucosa IV (máximo 10 mg/kg/min por vía central)
- **Sepsis** por *Enterococo faecalis* → Vancomicina y Amikacina
- **Mala tolerancia oral + Distensión abdominal + Vómitos** → Sospecha **malrotación intestinal** → Estudio radiológico → Cirugía
- **Hipocalcemia neonatal** → Aportes de Ca⁺⁺
- **Hendidura palatina (paladar blando)** → Actitud expectante según evolución alimentación enteral
- **Incoordinación** succión-deglución, **hipotonía** generalizada - sospecha déficit neurológico
- Tendencia al **hipercrecimiento**

SD. BECKWITH-WIEDEMANN: Evolución y manejo

- **Tratamiento multidisciplinar**

Especialistas en atención temprana, rehabilitadores, logopedas, cirujanos (macroglosia), nefrólogos, maxilofaciales, genetistas, oncólogos, traumatólogos...

- **Importancia seguimiento por riesgo de tumores**

El nivel de riesgo y el tipo de tumor varían según genética causal:

- **Impronta:** 2,6%- 28% T. Wilms y Hepatoblastoma
- **Disomía uniparental:** 16%
- **Mutaciones gen *CDKN1C*:** 6,7% Neuroblastoma

- **Protocolo de seguimiento**

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

Lapuzina - Badía P, Del Campo - Casanelles M, Delicado - Navarro A, Fernández - Toral J, García - Alix A, García - Guereta L. Guía clínica para el seguimiento de paciente con síndrome de Beckwith-Wiedemann. Anales de pediatría. 2006; 64: 252-259

Resultado estudio genético

NEGATIVO PARA BW

Conclusiones

- Ante hipoglucemia neonatal persistente en RN con alteraciones fenotípicas, debemos pensar en el SBW
- No siempre la SOSPECHA CLÍNICA se confirma con las pruebas genéticas solicitadas
- Debemos profundizar en los estudios genéticos, a la vez que pensar en otras posibles patologías
- Importancia del seguimiento por el riesgo de tumores

Bibliografía

1. Moro M, Vento M. Parte VI. Alteraciones hidroelectrolíticas, metabólicas y endocrinológicas. En: De guardia en neonatología. 3ª ed. España: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2016. p.175-182
2. Chung B, Shuman C, Choufani S, Weksberg R. Beckwith - Wiedemann syndrome. UpToDate [en línea] [fecha de consulta: 28-X-2024]. Disponible en: https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/beckwith-wiedemann-syndrome?search=S%C3%ADndrome%20de%20Beckwith-Wiedemann&source=search_result&selectedTitle=1%7E53&usage_type=default&display_rank=1#H1620147
3. Genetic and Rare Diseases Information Center. Beckwith - Wiedemann syndrome. National Center for Advancing Translational Sciences [en línea] [fecha de consulta: 28-X-2024]. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12270/sindrome-de-beckwith-wiedemann>
4. Lapunzina - Badía P, Del Campo - Casanelles M, Delicado - Navarro A, Fernández - Toral J, García - Alix A, García - Guereta L. Guía clínica para el seguimiento de paciente con síndrome de Beckwith-Wiedemann. Anal Pediatr (Barc). 2006; 64: 252-259