

Aproximación al neonato con defectos congénitos

Nieves Carretero Borrás (R2 Pediatría)
Tutora: Dra. Verónica Escario
Sección de Neonatología

ÍNDICE

1

Caso clínico

2

**Evaluación
dismorfológica**

3

**Asociaciones
clínicas**

4

**Síndrome
causante**

5

Evolución caso

6

Conclusiones

7

Bibliografía

CASO CLÍNICO



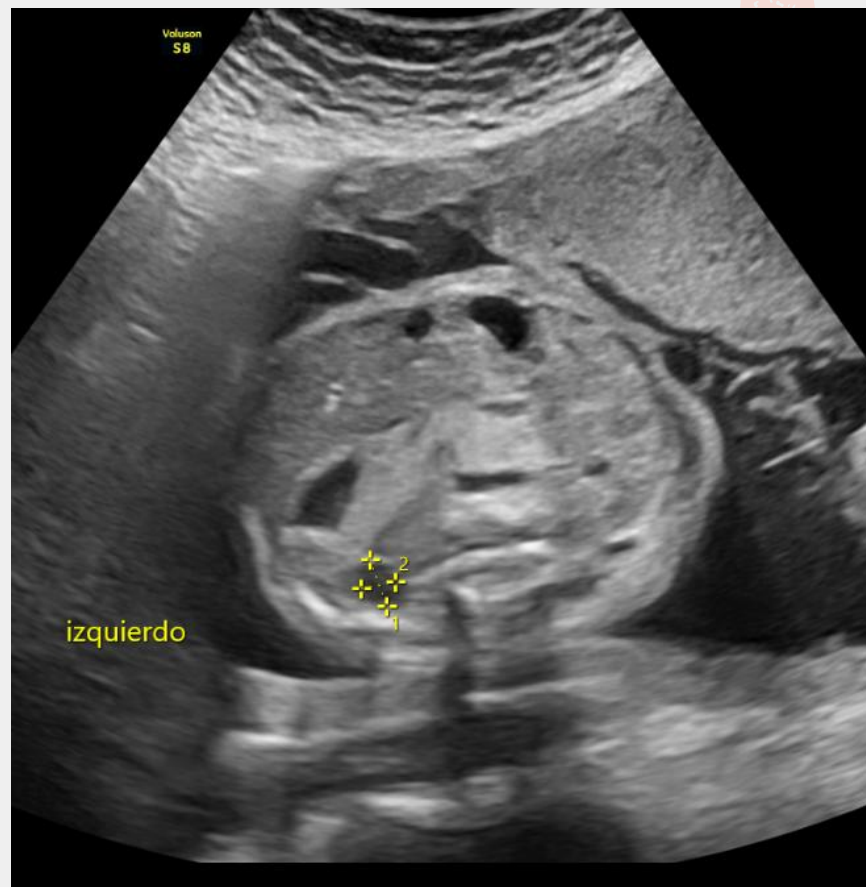
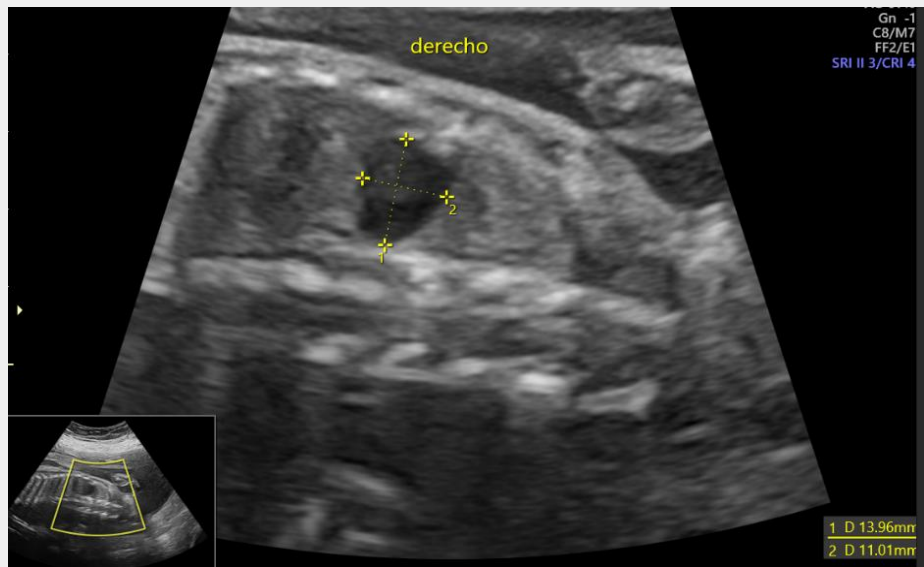
RN pretérmino 32+5 SG, AEG 1985g (P50-75)

Gestación conseguida por FIV (esterilidad masculina) y controlada

- Colestasis gravídica
- Diabetes gestacional insulinizada
- Ecografías prenatales:
 - 20sg: sospecha de onfalocele
 - 23+5sg: fémur y húmero pequeños y curvados. Hernia umbilical y abdomen grande con quistes ambas glándulas suprarrenales
 - RMN fetal: quistes suprarrenales bilaterales
 - 27+6sg: polihidramnios

APGAR: 3 - 8 - 10

Sube a neonatos sin soporte respiratorio



CASO CLÍNICO

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Facies peculiar
- Macroglosia
- Fisura en paladar blando
- Pabellones auriculares con aumento de pliegues
- Dedos en martillo
- Cordón umbilical llamativamente grande
- Diástasis de rectos



CASO CLÍNICO

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Facies peculiar
- Macroglosia
- Fisura en paladar blando
- Pabellones auriculares con aumento de pliegues
- Dedos en martillo
- Cordón umbilical llamativamente grande
- Diástasis de rectos



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- HG y BQ: normales
- **Hipoglucemia precoz 20 mg/dL**
- Ecografía abdominal: quistes suprarrenales bilaterales
- Estudio cardiológico: ectasia de arterias coronarias



CASO CLÍNICO

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Facies peculiar
- Macroglosia
- Fisura en paladar blando
- Pabellones auriculares con aumento de pliegues
- Dedos en martillo
- Cordón umbilical llamativamente grande
- Diástasis de rectos



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- HG y BQ: normales
- **Hipoglucemia precoz 20 mg/dL**
- Ecografía abdominal: quistes suprarrenales bilaterales
- Estudio cardiológico: ectasia de arterias coronarias



Bolo de suero glucosado

Fluidoterapia
Aportes máximos glucosa de
13mg/kg/min
Sospecha **HIPERINSULINISMO**



CASO CLÍNICO

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Facies peculiar
- Macroglosia
- Fisura en paladar blando
- Pabellones auriculares con aumento de pliegues
- Dedos en martillo
- Cordón umbilical llamativamente grande
- Diástasis de rectos



PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- HG y BQ: normales
- **Hipoglucemia precoz 20 mg/dL**
- Ecografía abdominal: quistes suprarrenales bilaterales
- Estudio cardiológico: ectasia de arterias coronarias



Ante **HIPOGLUCEMIA PRECOZ PERSISTENTE** se extrae estudio hormonal:

- Insulina y péptido C: anulado por muestra insuficiente
- Perfil tiroideo, hormonas suprarrenales, hormonas del crecimiento, y metabolismo óseo normales

A los 4 días de vida: normalización de la glucemia (no permite repetir estudio)



CASO CLÍNICO

Con todos estos datos clínicos y analíticos
¿Cuál sería nuestra primera sospecha diagnóstica?

1. Hiperinsulinismo congénito
2. Hiperinsulinismo transitorio por diabetes gestacional insulinizada
3. Sd. Beckwith-Wiedemann
4. Sd. Costello





CASO CLÍNICO

Con todos estos datos clínicos y analíticos
¿Cuál sería nuestra primera sospecha diagnóstica?

1. Hiperinsulinismo congénito
2. Hiperinsulinismo transitorio por diabetes gestacional insulinizada
3. **Sd. Beckwith-Wiedemann**
4. Sd. Costello



EVALUACIÓN DISMORFOLÓGICA

EVALUACIÓN DISMORFOLÓGICA

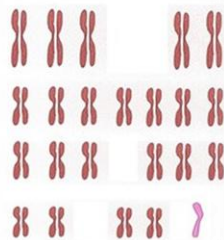
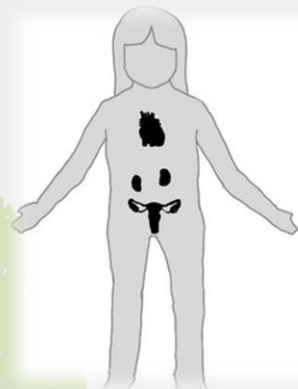
Las **malformaciones congénitas** son defectos únicos o múltiples de la morfogénesis de órganos o áreas corporales identificables al nacer o durante la vida uterina

- Aparecen en **2-3%** de todos los recién nacidos
- Factores genéticos y ambientales. Etiología conocida solo en 40-50% de los casos
- Pueden clasificarse en función de sus características clínicas , etiológicas y mecanismos patogénicos
- Mayores o menores
- Consejo genético
- Identificación del tipo de defecto y posible causa

¿Todos los defectos congénitos son malformaciones?

DEFECTO ESTRUCTURA INDIVIDUAL

Malformación	Desarrollo intrínsecamente anómalo durante la embriogénesis, principalmente causa genética
Disrupción	Destrucción del desarrollo con origen normal, principalmente causa ambiental
Deformación	Alteración en la forma por proceso mecánico
Displasia	Alteraciones de la histogénesis que se manifiesta en el crecimiento postnatal



DEFECTOS EN MÁS DE UNA ESTRUCTURA

Secuencia	Malformación primitiva que produce defectos en cascada (p.e: Secuencia de Potter)
Asociación	Grupo de anomalías frecuentemente asociadas sin origen etiopatogénico (p.e: Asociación VACTERL)
Síndrome	Origen en una única causa primaria pero que actúa en diferentes áreas del desarrollo

EVALUACIÓN DISMORFOLÓGICA

Antecedentes familiares

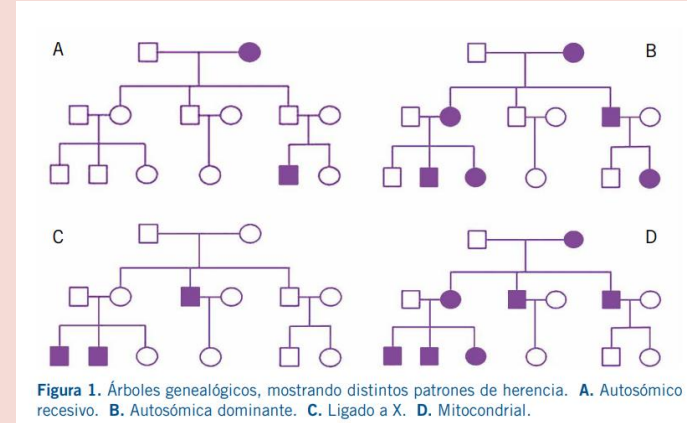


- Edad de los progenitores
- Consanguinidad
- Abortos de repetición
- Técnicas de reproducción asistida
- Enfermedades congénitas en la familia

Antecedentes personales



- Duración de la gestación (RNTP, Postérmino o a término)
- Alteraciones líquido amniótico
- Infecciones y/o medicaciones durante el embarazo
- Tipo de parto
- Posteriormente ganancia pondoestatural e hitos del desarrollo



EVALUACIÓN DISMORFOLÓGICA

Tabla II. Resumen de la exploración física

Craneofacial	<ul style="list-style-type: none">– Cráneo: tamaño, forma, fontanelas y suturas– Frente: tamaño y forma– Periorbital: ojos (tamaño, posición, forma, color iris, pupila, tamaño palpebral, orientación), cejas, pestañas, párpados y lacrimal– Pabellón auricular: forma, implantación, tamaño, rotación, apéndices, hélix, trago, antitrago y antehélix– Nariz: forma, tamaño, raíz, columela, alas y narinas– Boca y cavidad orofaríngea: tamaño, forma, orientación, <i>filtrum</i>, labios, encías, dentición paladar, lengua y úvula– Mandíbula: tamaño, forma y posición
Cuello	<ul style="list-style-type: none">– Longitud, forma, anchura, apéndices y malformaciones
Tórax	<ul style="list-style-type: none">– Clavículas: forma y número– Esternón: forma y disposición– Mamilas: forma, número y distancia– Columna: desviaciones– Apéndices
Abdomen	<ul style="list-style-type: none">– Defectos, megalias y masas– Región anal: permeabilidad e implantación
Extremidades	<ul style="list-style-type: none">– Superiores: longitud, desviaciones, asimetrías y manos– Inferiores: longitud, desviaciones, asimetrías y manos
Genitales	<ul style="list-style-type: none">– Configuración y estadio puberal
Piel y anejos	<ul style="list-style-type: none">– Piel: consistencia, elasticidad, anomalías vasculares y anomalías pigmentarias– Pelo: implantación, cantidad y remolinos– Uñas: fragilidad, forma y consistencia

EXPLORACIÓN DISMORFOLÓGICA

Debe ser completa, ordenada y detallada. Dar detalles tanto datos positivos como negativos. Es recomendable realizar fotografías (Consentimiento)

Puede guiar estudio genético o ser diagnóstica

- Inspección general (actitud corporal, el parecido con los familiares,...)
- Somatometría con percentiles
- La exploración craneofacial es la más importante y la que más información aporta
- Tras hacer la evaluación hay que determinar que alteraciones podrían estar relacionadas con la posible enfermedad

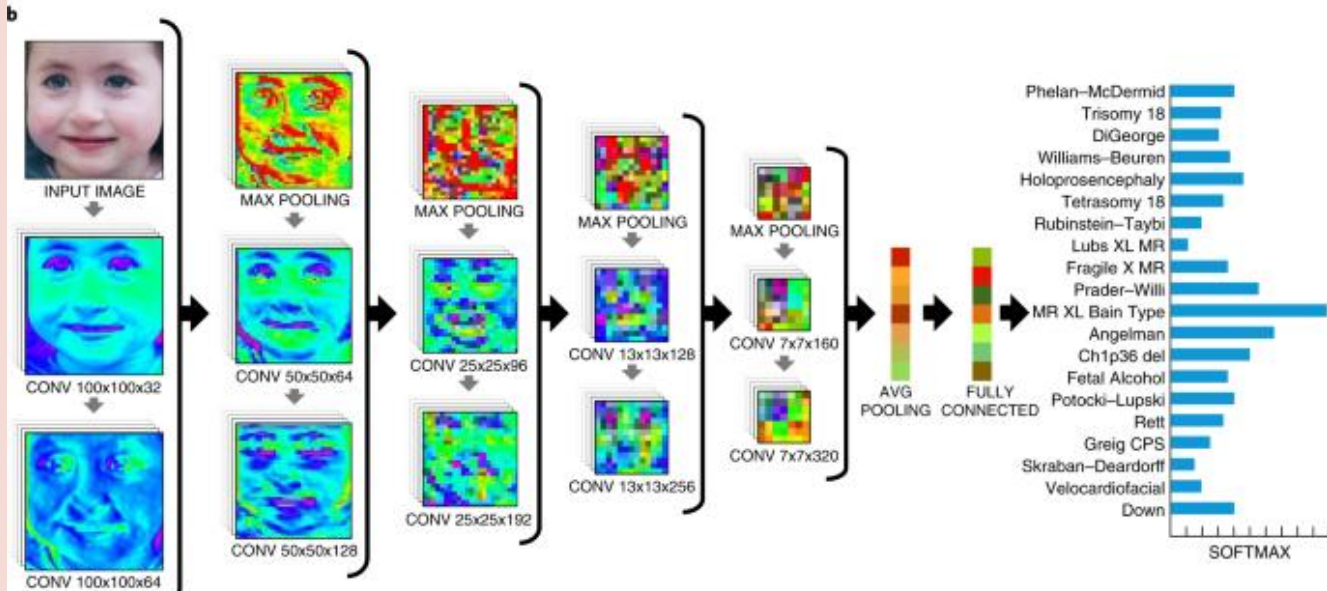
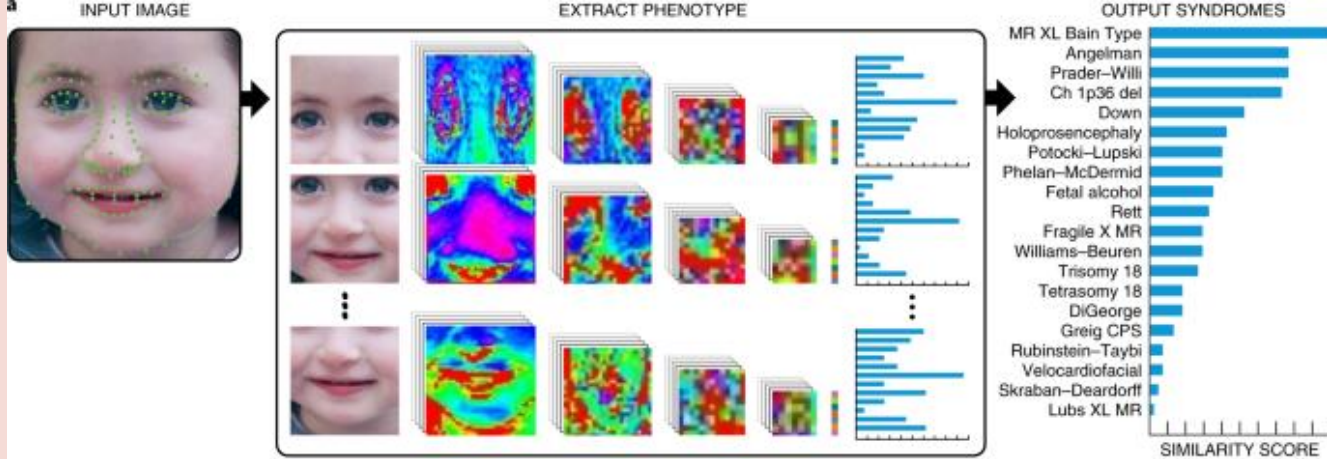
EVALUACIÓN DISMORFOLÓGICA

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Pruebas de imagen:** ecografías abdominales, radiografía de mano izquierda, serie ósea, estudios de imagen cerebral
- **Pruebas de laboratorio:** Estudios generales de sangre y orina; pruebas hormonales y estudios metabólicos y enzimáticos avanzados
- **Interconsultas** a otros especialistas (ORL, OFT,...)

CÓDIGOS Human Phenotype Ontology (HPO)

- Vocabulario **estandarizado** para expresar ciertos rasgos fenotípicos humanos y así poder comparar casos y mediante bases de datos y pruebas genéticas dirigidas orientar el diagnóstico.
Ejemplo: (Esophageal atresia HP:0002032)
- Cada **rasgo tiene un código único** y el clínico puede jerarquizarlos y relacionarlos entre sí
- **Orienta el diagnóstico diferencial**
- Tenemos recursos que, mediante estos códigos, las bases de datos y la inteligencia artificial pueden ser de gran ayuda como son (face2gen, Phenomizer, entre otros)



EVALUACIÓN DISMORFOLÓGICA

Estudio genético

Variante conocida

- **SNV:** Secuenciación Sanger
- **CNV:** qPCR, MLPA

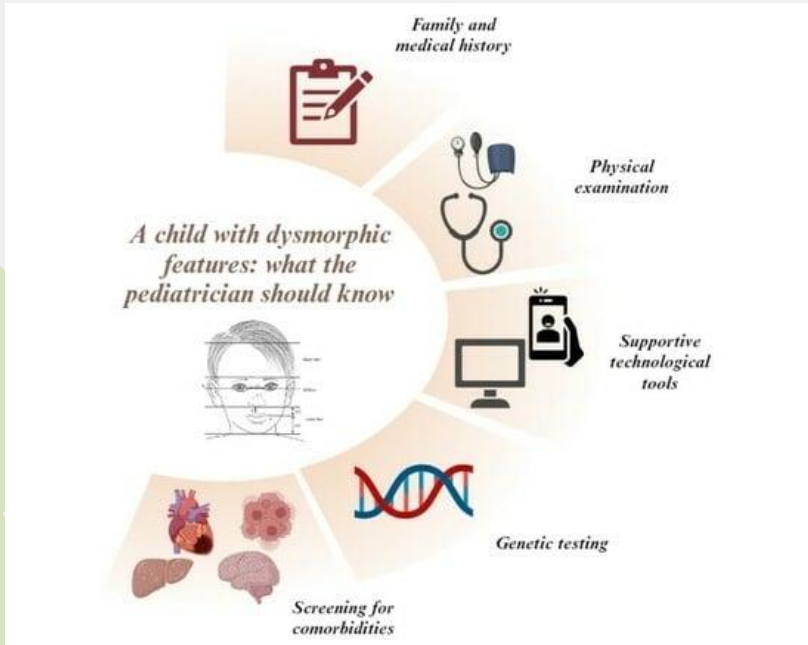
Varios genes implicados

- **SNV:** Panel de genes, exoma, genoma.
- **CNV:** CGH Arrays

Otros

- Enfermedades expansión tripletes o alteraciones de la metilación
- Triplet repeat PCR
 - MS-MLPA

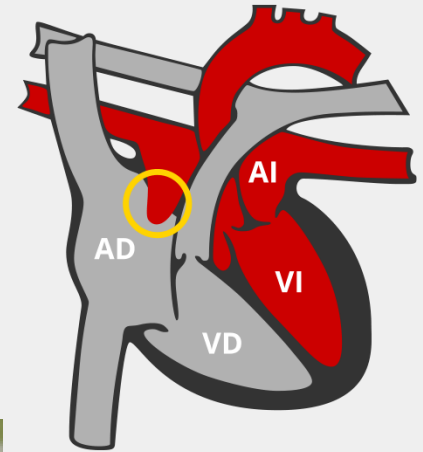
SNV: Enfermedades causadas por cambios en un solo nucleótido
CNV: cambios en el número de copias de una secuencia particular de ADN en el genoma del individuo)



Los estudios genéticos han supuesto un gran avance en el diagnóstico de estos pacientes

Sin embargo, la CLÍNICA siempre es lo más importante para orientar el diagnóstico

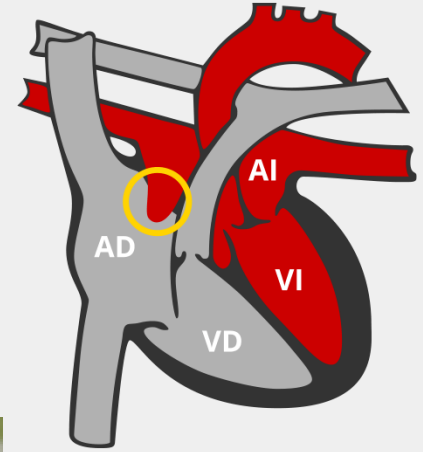
ASOCIACIONES CLÍNICAS

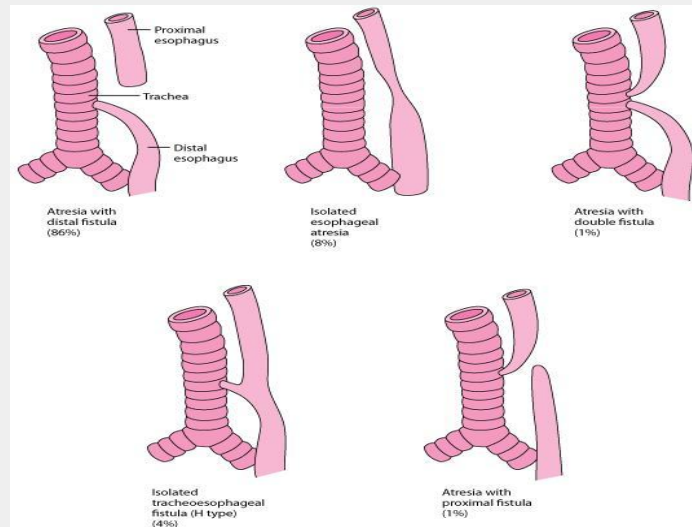
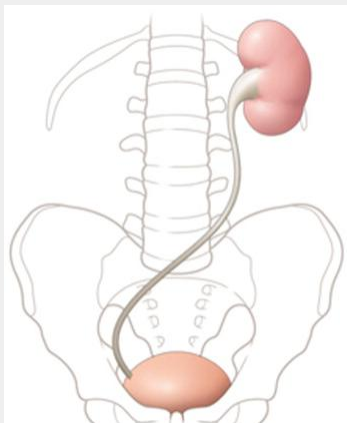


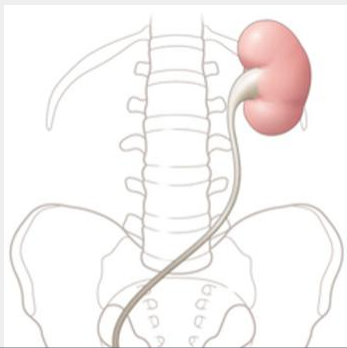
ASOCIACIONES CLÍNICAS



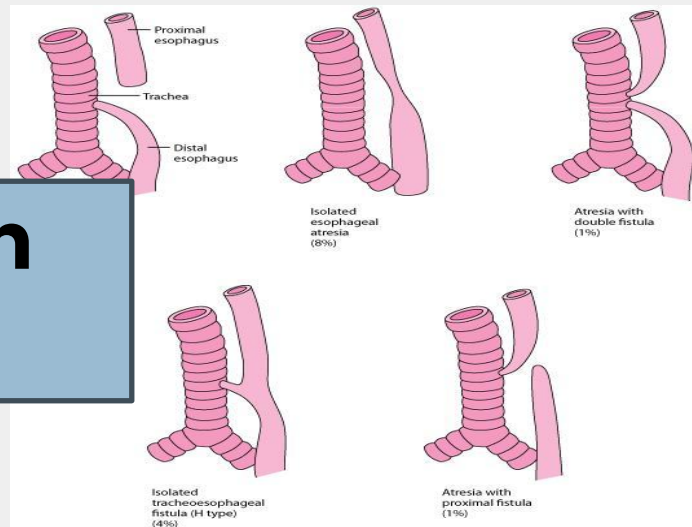
SD. Down

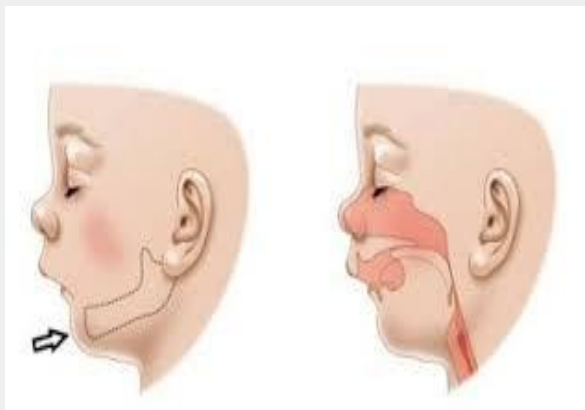
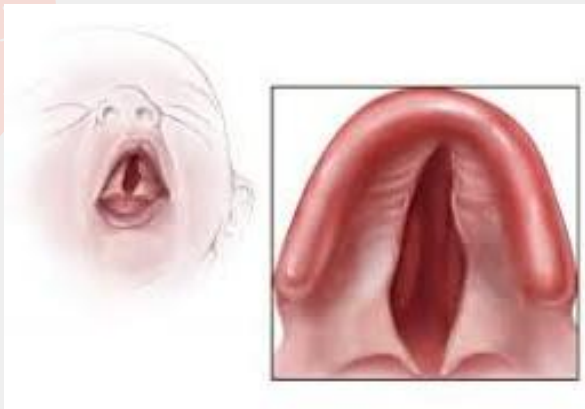


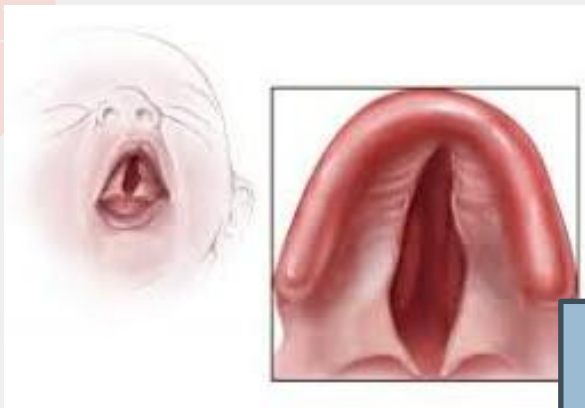




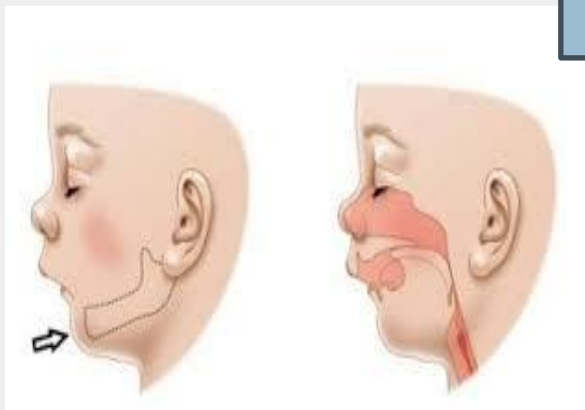
Asociación VACTERL







Sd. Stikler



SÍNDROME BECKWITH- WIEDEMANN



Sd. BECKWITH-WIEDEMANN

Epidemiología

1 de cada 10000 RN
Infradiagnosticado en casos leves

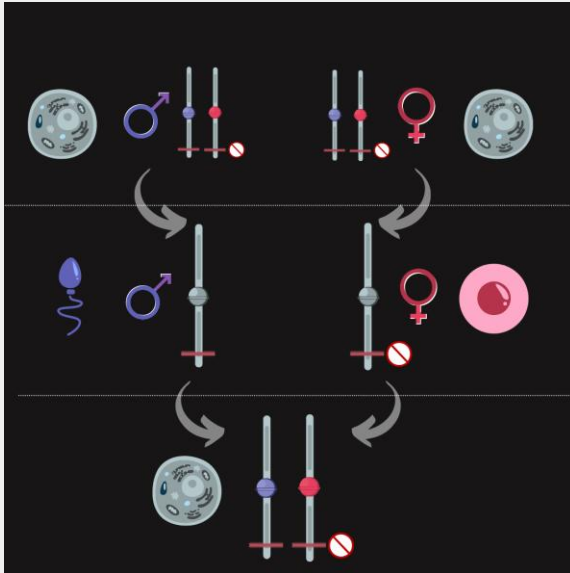
Genética

Enfermedad de impronta genética
Alteraciones genéticas y epigenéticas
complejas en el cromosoma 11p15.5

Genes críticos SBW :

- IGF2 (Estimula crecimiento celular)
- CDKN1C (Frena el crecimiento celular)

Solo se detecta alteración en los estudios
genéticos en un 80% de los casos.
(Mosaicismo)



Sd. BECKWITH-WIEDEMANN

CLINICA CARDINAL (2 PUNTOS)

Macroglosia

Onfalocele

Hipercrecimiento lateralizado

Tumor de Wilms bilateral o multifocal o nefroblastomatosis

Hiperinsulinismo > 1 semana evolución

Anatomía patología: citomegalia de corteza supreneal, displasia mesenquimal de placenta, adenomatosis pancreática

CLINICA SUGESTIVA (1 PUNTO)

Peso al nacimiento > 2 DE

Nevus flammeus facial

Polihidramnios y/o placentomegalia

Fositas o pliegues auriculares

Hipoglucemia < 1 semana

Tumores: Wilms unilateral, neuroblastoma,...

Nefromegalia y/o hepatomegalia

Hernia umbilical y/o diástasis de rectos

≤ 2 puntos: no criterios estudio genético

2-4 puntos: se necesita confirmación genética

≥ 4 puntos: diagnóstico confirmado sin necesidad de esperar a estudio genético.

ESPECTRO DE BECKWITH-
WIEDEMANN

Sd. BECKWITH-WIEDEMANN



RIESGO AUMENTADO DE PRESENTAR TUMORES EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA



- Principalmente tumores de Wilms y hepatoblastoma
- Seguimiento vigilancia tumores
- No retraso en la maduración neurológica, excepto hipoglucemias insuficientemente tratadas o anomalía citogenética (duplicación de origen paterno) en la región 11p

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.



**Servicio de
Pediatria**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Sd. BECKWITH–WIEDEMANN

Implicación de la gestación asistida en las enfermedades genéticas

M.J. Sánchez Soler*, F. Santos-Simarro**

*Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. **Unidad de Diagnóstico Molecular y Genética Clínica. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca

Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith–Wiedemann Syndrome

Alessandro Mussa^{1 2}, Cristina Molinatto¹, Flavia Cerrato³, Orazio Palumbo⁴, Massimo Carella⁴, Giuseppina Baldassarre¹, Diana Carli¹, Clementina Peris⁵, Andrea Riccio³,

Conclusions: ART entails a 10-fold increased risk of BWS and could be implicated in the pathogenesis of genomic events besides methylation anomalies. These data highlight the need for awareness of ART-associated health risk.



RESOLUCIÓN CASO CLÍNICO

- **SOSPECHA CLÍNICA DE BECKWITH-WIEDEMANN (SBW):**

Exploración física + hipoglucemia precoz persistente + quistes suprarrenales bilaterales

Estudio genético dirigido: no alteraciones en región cromosómica 11p15

Se amplió estudio genético con exoma (pendiente)

- **ATROFIA ARTERIAS COROIDEAS CON MICROOFTALMIA**

En estudio de FO se visualiza papilas pálidas bilaterales de aspecto atrófico

Se realiza ecografía orbital que confirma hallazgos de FO y describe arterias coroideas filiformes atroficas y disminución del tamaño de los globos oculares

Aunque la sospecha clínica es fuerte y puede haber un porcentaje de pacientes afectados de SBW sin hallazgos en el estudio genético dirigido, los nuevos hallazgos nos hacen replantearnos nuestra primera sospecha

Se trata de un caso abierto

EVOLUCIÓN CASO CLÍNICO



Nacimiento



Hipoglucemia precoz persistente



Sepsis tardía por E.Faecalis y S.Epidermidis



Malrotación intestinal intervenida



FONDO DE OJO:
Atrofia arterias coroideas
y microoftalmos



Problemas para el avance
de la succión

CONCLUSIONES

- Las malformaciones congénitas son defectos producidos por errores en la morfogénesis de órganos o otras estructuras corporales
- La anamnesis, antecedentes familiares y personales de estos pacientes son esenciales a la hora de orientar el diagnóstico
- La exploración dismorfológica debe ser completa, ordenada y detallada. El uso de códigos HPO puede ayudar a la hora de expresar variantes morfológicas presentes en estos niños
- Los estudios genéticos pueden ser dirigidos si tenemos una sospecha diagnóstica de la cual conozcamos la variante o ampliados cuando no dispongamos de información sobre los genes causales
- El SBW es síndrome polimalformativo asociado a macrosomía, hemihipertrofia, macroglosia e hipoglucemias persistentes entre otros
- Este síndrome tiene predisposición aumentada a presentar tumores en la infancia por lo que hay que realizar seguimiento estrecho
- Enfrentándonos a estos casos hay que mantener una mente abierta y explorar todas las posibilidades diagnósticas sin encerrarnos únicamente en la primera sospecha

BIBLIOGRAFÍA

- Arroyo Ruiz R, Prieto Matos P. Orientación diagnóstico-terapéutica del niño con malformaciones o fenotipo dismorfológico o sugerente de enfermedad genética. *Pediatr Integral*. 2024; 28 (5): 289–298
- Bermudez de Castro López E. El síndrome de Beckwith-Wiedemann em la consulta de atención primaria. Ejemplo de la impotancia del asociacionismo en las enfermedades raras. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2022;24:429-34
- Castells Vilella L, Pumares Parrilla N. Síndromes polimalformativos. En: Sociedad Española de Neonatología (Coordinación.). *Protocolos de la Sociedad Española de Neonatología 2023*. Edición online. Grupo Pacífico; 2023. 179-182.
- Chung Hon-Yin B, Shuman C, Choufani S, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. UpToDate [internet] [consultado 1 nov 2024]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/beckwith-wiedemann-syndrome?search=sindrome%20beckwith&source=search_result&selectedTitle=1%7E53&usage_type=default&display_rank=1#topicContent
- Shindel BJ, Lipkin P. Dysmorphology Evaluation in Children. *Clinical Key* [internet] [consultado: 27 oct 2024]. Disponible en: https://www-clinicalkey-es.a-hgene.a17.csinet.es/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-V2498
- Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, Palumbo O, Carella M, Baldassarre G et al. Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatrics*. 2017; 140 (1): e2016-4311



Aproximación al neonato con defectos congénitos

Nieves Carretero Borrás (R2 Pediatría)
E-mail: nievescarreteroborras@gmail.com