

GENÉTICA, EPIGENÉTICA Y EXPRESIÓN CLÍNICA EN EL SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN



Marta Cánovas Martínez (Rotatorio Pediatría)
Tutor: Dra. Eva García Cantó (Neonatología)

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN

Motivo de consulta **Gestación monocorial biamniótica** 29 + 5 semanas

Antecedentes Gestacionales

Gestación conseguida por fecundación in vitro (FIV)

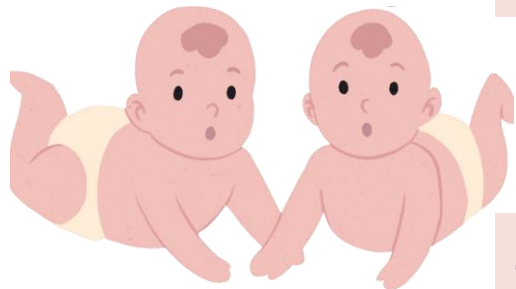
Diabetes gestacional controlada

Ecografía semana 15: una gemela **defecto de pared abdominal** (onfalocele)

Amniocentesis normal, estudio genético con cariotipo normal

Ante **afectación renal** en madre se programa **cesárea electiva**, previa administración de maduración pulmonar con Corticoides y neuroprotección con Sulfato de magnesio

Parto



1ª GEMELA

2055 g (p97), APGAR 1/5 APGAR 5/8, VPPI

Macrosomía, macroglosia, indentación en lóbulo de oreja derecha, onfalocele **Fenotipo sugestivo de Síndrome de Beckwith-Wiedemann**

2ª GEMELA

1273 g (p25-50), APGAR 8-5, VPPI

No malformaciones externas

EVOLUCIÓN, MANEJO CLINICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

1ª GEMELA



Metabólico: hipoglucemia precoz transitoria, responde a aportes estándares de glucosa IV



Rx Tórax: EMH

Precisa **Ventilación** (inv/no inv) + **cafeína** + **surfactante** intratraqueal



Ecografía abdominal: Onfalocele con cierre primario, no otras malformaciones asociadas



Ecografía cerebral: normal



Estudio cardiológico:

Ductus arterioso persistente con resolución espontánea

I. Aórtica ligera



Estudio genético

2ª GEMELA



Metabólico: hiperglucemia precoz transitoria, responde a perfusión de insulina (36h)



Rx Tórax: EMH

Precisa **Ventilación** (no inv) + **cafeína** + **surfactante** (técnica LISA)



Ecografía abdominal: quistes ováricos funcionales

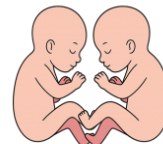
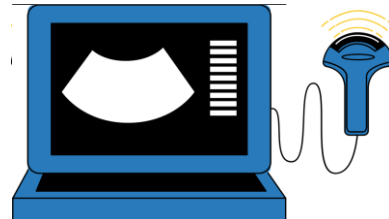


Ecografía cerebral: normal



Estudio cardiológico:

Ductus arterioso persistente con resolución espontánea



ESTUDIO GENÉTICO

1ª GEMELA

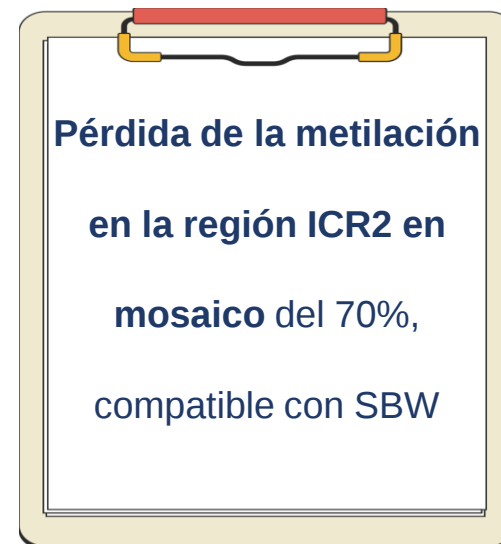
Estudio genético por **fenotipo sugestivo de síndrome de Beckwith-Wiedemann** (onfalocele, macrosomía, macroglossia, hipoglucemia)



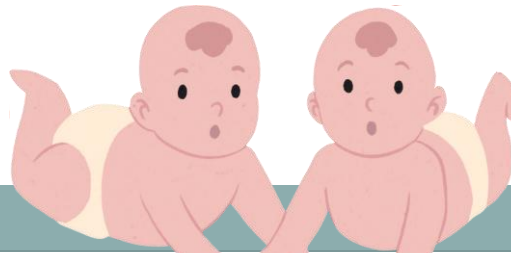
Confirmación de **síndrome de Beckwith-Wiedemann** con presentación parcial debido al mosaico

2ª GEMELA

Estudio genético por **antecedente familiar** de síndrome de Beckwith-Wiedemann en su hermana gemela



Presentación **parcial o más leve del síndrome de Beckwith-Wiedemann**



GENOTIPO SDR. BECKWITH-WIEDEMANN



Trastorno de **sobrecrecimiento** (hiperplasias o macroglosias), **predisposición a tumores** embrionarios y asociación de **anomalías** congénitas (1/10300-13700) ♀=♂

Alteraciones **genéticas y epigenéticas**

Impronta genómica y mosaico epigenético

Varios mecanismos moleculares:

Región 11p15.5

- **Ganancias de metilación del centro de impronta 1= IC1GoM (H19 e IGF2:IG) (5% casos) Sobreexpresión de IGF2** con fenotipos de sobrecrecimiento con **alto riesgo tumoral**
- **Pérdida de metilación del centro de impronta 2 = IC2 LoM (KvDMR1) (50% casos) Silenciación funcional de CDKN1C** ("freno" del crecimiento) y **desregulación del crecimiento**. Menos riesgo de tumores (3%)

Alteraciones esporádicas y en mosaico

Diferencias de metilación entre tejidos del mismo paciente



- **Disomías uniparentales paterna el cromosoma 11 (20% casos)**
- **Mutación en el gen CDKN1C en el alelo materno (5-10% casos)**

FENOTIPO **SDR. BECKWITH-WIEDEMANN**

La expresión fenotípica varía según el genotipo

-Gran **variabilidad** clínica

-SOBRECRECIMIENTO Macrosomía, macroglosia,
visceromegalias, hemihipertrofia



-MALFORMACIONES CONGÉNITAS Onfalocele, indentación lóbulo oreja



-RIESGO TUMORAL Tumor de Wilms, Hepatoblastoma,
Neuroblastoma, Rabdomiosarcoma



Severidad del fenotipo se relaciona con “carga epigenética” de células afectadas en cada tejido (grado de hipometilación y con la proporción de tejidos afectados)

- **IC1:** Se asocia a hemihiperplasia y mayor riesgo tumoral
- **IC2:** Se asocia a macroglosia y defectos de pared abdominal
Hepatoblastoma > Tumor de Wilms



SDR. BECKWITH-WIEDEMANN

Mecanismos moleculares y correlación clínica en BWS

Mecanismo molecular	Frecuencia	Fenotipo típico	Riesgo tumoral
IC2-LoM	50–60%	Macroglosia y onfalocele	Bajo–moderado
IC1-GoM	5–10%	Sobrecrecimiento marcado	Alto
pUPD11	20%	Hemihiperplasia / lateralización	Alto
Mutación CDKN1C	5%	Defectos de pared abdominal, BWS familiar	Variable

El fenotipo y el riesgo tumoral en el BWS dependen del mecanismo molecular subyacente.

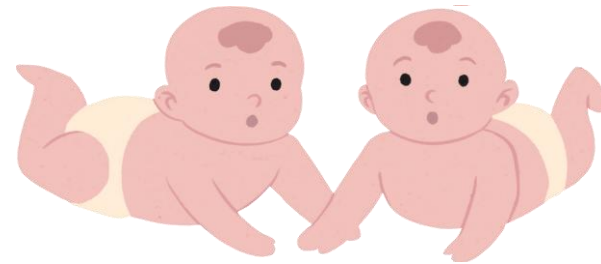
VOLVIENDO A NUESTRO CASO

1ª GEMELA 2ª GEMELA

Defecto afecta a un **mayor porcentaje de células** y/o a **tejidos clave** para el crecimiento fetal y la expresión fenotípica típica de BWS

Alteración en mosaico **distribución más restringida** en algunos tejidos

La **discordancia fenotípica** entre gemelos se debe a una **distribución asimétrica de las células con error de metilación** durante las primeras etapas del desarrollo
Hay un **Mosaicismo epigenético difundido**



Subtipo **IC2 LoM mosaico** tisular: distintos tejidos muestran **grados variables de pérdida de metilación**

¿Y QUE PASO CON NUESTRAS PACIENTES ? Traslado a hospital de referencia

1ª GEMELA

Traslado 73 días, EPM 40 + 2 semanas, 4260 g

2ª GEMELA

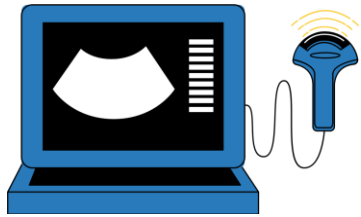
Traslado 73 días, EPM 40 + 2 semanas, 3200 g

Se consigue una alimentación por succión con lactancia mixta, en ocasiones han requerido de gafas nasales durante las tomas y SNG. Con episodios de bradicardias aisladas

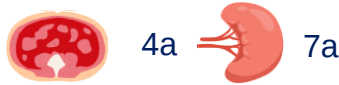


EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO

El cribado sistemático permite diagnóstico precoz y mejora el pronóstico tumoral en el BWS

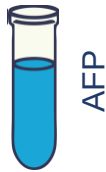


CRIBADO TUMORAL



ECOGRAFÍA ABDOMINAL

- Cada 3 meses hasta los 7-8 años
- Cada 12 meses hasta los 8-10 años
- Objetivo: detección precoz de **tumor de Wilms** y otros tumores abdominales

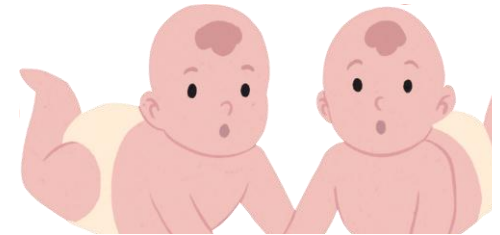


ALFAFETOPROTEÍNA (AFP) SÉRICA

- Cada 3 meses
- Hasta los 4 años
- Objetivo: cribado de **Hepatoblastoma**

VIGILANCIA

- Crecimiento
- Asimetrías corporales
- Desarrollo psicomotor



Seguimiento según mecanismo molecular

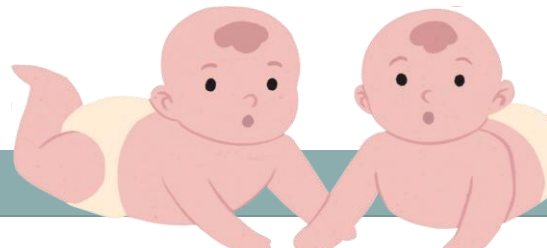
- **Alto riesgo** (IC1-GoM, pUPD11) → Cribado **estricto** y adherencia máxima
- **Riesgo moderado/bajo** (IC2-LoM, CDKN1C) → Se mantiene cribado estándar

- En CDKN1C, se propone cribado para **neuroblastoma** (ecografía abdominal, catecolaminas urinarias, Rx de tórax)



CONCLUSIONES

- El **síndrome de Beckwith-Wiedemann** presenta una destacada **complejidad genética** con múltiples mecanismos moleculares con alteraciones de la impronta genómica, disomías uniparentales, y mutaciones puntuales, localizados en la **región 11p15.5**, y que además pueden presentarse **en mosaico**
- El **genotipo y fenotipo no siempre se correlacionan de forma lineal**. La variabilidad genética explica la heterogeneidad clínica de este síndrome dentro de gemelos monocoriales
- El **diagnóstico molecular tiene implicaciones pronósticas reales**, ya que permite **estratificar el riesgo tumoral**, orientar el **seguimiento** y ofrecer un mejor asesoramiento genético a la familia



Bibliografía

- Shuman C, Kalish JM, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. GeneReviews [en línea][fecha consulta 26-XII-2025]. Dispone en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1394/>
- Kalish JM, Beckett KD, Bougeard G, et al. Update on surveillance for Wilms tumor and hepatoblastoma in Beckwith-Wiedemann syndrome and other predisposition syndromes. Clin Cancer Res. 2024;30(23):5260–5269
- Chung HYB, Shuman C, Choufani S, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. UpToDate [en línea] [fecha de consulta: 14-I-2026]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/society-guideline-links-beckwith-wiedemann-syndrome?search=beckwith%20wiede&source=search_result&selectedTitle=1~47&usage_type=default&display_rank=1
- Eggermann K, Bliet J, Brioude F, Algar E, Buiting K, Russo S, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver–Russell and Beckwith–Wiedemann syndrome. Eur J Hum Genet. 2016;24:1377–87
- Baker SW, Duffy KA, Richards-Yutz J, Deardorff MA, Kalish JM, Ganguly A. Improved molecular detection of mosaicism in Beckwith-Wiedemann syndrome. J Med Genet. 2021;58(3):178–184