

geno, como los radiofármacos, Cr-EDTA o Tcm99-DTPA, con resultados similares entre sí, o los medios de contraste yodados, como el aclaramiento plasmático de iohexol, que presenta una estrecha correlación con el aclaramiento urinario de inulina⁵.

Se presentan 3 pacientes con antecedente de leucemia y filtrado glomerular comprobado mediante técnicas isotópicas. La discrepancia observada con el filtrado por creatinina pone de manifiesto que debemos interpretar con precaución los valores de cistatina C en las neoplasias, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, y la necesidad de implementar en la práctica clínica diaria nuevos marcadores que reflejen de forma más precisa el filtrado glomerular.

Bibliografía

- Demirtaş S, Akan Ö, Can M, Elmali E, Akan H. Cystatin C can be affected by nonrenal factors: A preliminary study on leukemia. *Clin Biochem.* 2006;39:115–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2005.10.009>.
- Shimabukuro W, Hamada S, Oshiro T, Nakada S, Hyakuna N, Nakanishi K. High serum cystatin C levels in juvenile myelomonocytic leukemia patients without abnormal kidney function. *Pediatr Nephrol.* 2022;37:1687–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-021-05418-9>.
- Leto G, Crescimanno M, Flandina C. On the role of cystatin C in cancer progression. *Life Sci.* 2018;202:152–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.013>.
- Latcha S. Serum cystatin C level can be used to estimate GFR in patients with solid tumors: CON. *J Onco-Nephrology.* 2022;6:115–8, <http://dx.doi.org/10.1177/23993693221119216>.
- Speeckaert MM, Seegmiller J, Glorieux G, Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R, et al. Measured glomerular filtration rate: The query for a workable golden standard technique. *J Pers Med.* 2021;11:949, <http://dx.doi.org/10.3390/jpm11100949>.
- Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksson BO, Melsom T, et al. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:497–507, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw425>.

Manuel Vaqueiro Graña*, Diego Morante Martínez, Alejandro Zarauza Santoveña, Juan Bravo Feito y Laura Espinosa Román

Servicio de Nefrología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvg71993@gmail.com (M. Vaqueiro Graña).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.04.008>
1695-4033/

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Hemangiomas infantiles cutáneos y hepáticos como manifestación clínica de síndrome de Beckwith-Wiedemann



Cutaneous and hepatic infantile haemangiomas as a clinical manifestation of Beckwith-Wiedemann syndrome

Sra. Editora:

Los hemangiomas infantiles (HI) son el tumor benigno pediátrico más frecuente; sin embargo, pueden presentar complicaciones como la ulceración, deterioro funcional, hipotiroidismo, o secuelas cosméticas, en cuyo caso el propranolol es el tratamiento de primera línea. Además, los HI pueden asociarse, en función de la localización, a otras entidades como el síndrome PHACE, LUMBAR o, en caso de haber 5 o más, a los hemangiomas hepáticos. Para descartarlos se recomienda el cribado con ecografía¹.

Presentamos el caso de un lactante de 3 meses de edad con lesiones cutáneas asintomáticas, de aspecto vascular, presentes desde el nacimiento. Como antecedentes personales destacaban una gestación mediante técnicas de reproducción asistida, cesárea por sospecha de corioamionitis subclínica, prematuridad (28+2), peso y talla

elevados para la edad gestacional (percentil 92 y 98), hernia umbilical, leve macroglosia y enfermedad de membrana hialina tratada con una dosis de surfactante pulmonar. No presentaba antecedentes familiares de interés. A la exploración se objetivaron 7 lesiones papulosas eritemato-violáceas, de aspecto congestivo, de entre 2 y 6 mm, localizadas en la palma derecha, pene, espalda, clavícula y hombro derecho, compatibles con HI múltiples (fig. 1).

Debido a la presencia de más de 5 HI, se realizó una ecografía abdominal en la que se objetivaron entre 10 y 15 lesiones ocupantes de espacio, hipoecogénicas, ovaladas, algunas con señal doppler en su interior, compatibles con hemangiomas hepáticos (fig. 2 A y B). La analítica con perfil tiroideo, hepático y alfafetoproteína no mostró alteraciones relevantes. Se inició tratamiento precoz con propranolol 1 mg/kg cada 12 h por vía oral durante un año con desaparición de los hemangiomas hepáticos a los 4 meses (fig. 2 C y D) y disminución progresiva de los hemangiomas cutáneos. Dada la asociación de macroglosia, hernia umbilical y peso elevado al nacimiento, el paciente cumplía un criterio mayor y 2 menores (4 puntos totales) de síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW). Cuando la puntuación es mayor o igual a 4, se puede establecer un diagnóstico clínico de SBW sin necesidad de esperar el resultado genético, aunque siempre es recomendable realizarlo². El estudio molecular de la región 11p15.5 objetivó una pérdida de metilación del domi-



Figura 1 A-D y F) Imagen clínica. Pápulas eritematosas de aspecto congestivo de entre 2-6 mm localizadas en la espalda, hombro derecho, palma derecha, clavicular derecho y pene. E) Imagen clínica de leve macroglosia.

nio regulado por impronta genómica ICR2 (mediante análisis MS-MLPA), compatible con SBW.

El SBW es el síndrome de sobrecrecimiento más común, con una prevalencia de 1:10.340 en nacimientos concebidos de forma natural, y de 1:1.126 en caso de utilizar técnicas de reproducción asistida³. Se caracteriza por macroglosia, macrosomía, defectos de la pared abdominal, hipoglucemia neonatal y un mayor riesgo de tumores embrionarios²⁻⁶. Sin embargo, los tumores vasculares son muy poco frecuentes.

El SBW es causado mayoritariamente por errores en la impronta genómica (alteraciones epigenéticas) en la región 11p15.5 en dos dominios críticos, el centro de imprinting 1 y 2 (ICR1 e ICR2). El defecto causal más común (50% de los casos) es la pérdida de metilación en el dominio ICR2 en el alelo materno, lo que conlleva la inhibición de la expresión de *CDKN1C*, un gen implicado en la inhibición del ciclo celular. En menor frecuencia, puede ser secundario a una disomía uniparental paterna en la región 11p15 (20%); o secundaria a una ganancia de metilación en el alelo materno en el ICR1 (5%), que conlleva la sobreexpresión de *IGF2* (factor de crecimiento tipo insulina 2) y represión de *H19* (ARN no codificante supresor de tumores). Estas alteraciones dan lugar a los fenotipos de sobrecrecimiento asociados a este síndrome²⁻⁴.

Los HI se producen en aproximadamente el 4-5% de los recién nacidos, siendo el tumor benigno más común de la

infancia¹. Su patogénesis es poco conocida, aunque los últimos estudios demuestran un incremento de *IGF2* en su fase proliferativa, pudiendo ser clave en la regulación de la proliferación de los hemangiomas⁷. La asociación de los HI con el SBW podría estar relacionada con el gen *IGF2*⁷ y el *CDKN1C*, ya que ambos son fuertes reguladores del crecimiento fetal. En nuestro caso el defecto molecular identificado fue una pérdida de metilación del ICR2, lo que conlleva la inhibición de la expresión de *CDKN1C*, favoreciendo como resultado la proliferación celular.

Existen pocos casos descritos en la literatura que relacionen el SBW con HI. Recientemente, Macchiaiolo et al. informaron de la asociación de un paciente con SBW (disomía uniparental paterna) con hemangiomas cutáneos y hepáticos^{2,5}. Previamente Francisco et al. habían publicado un caso de SBW con múltiples HI en pulmón, hígado y axila⁶. También ha habido informes previos de HI aislados en bazo, hígado, e incluso placenta en pacientes con SBW². Hasta donde sabemos, esta es la segunda asociación reportada de SBW y HI múltiples cutáneos y hepáticos.

En conclusión, los tumores vasculares, en concreto los HI múltiples, podrían estar asociados con el SBW y pertenecer a su espectro, por lo que deben considerarse en el diagnóstico diferencial para un diagnóstico y tratamiento precoz.

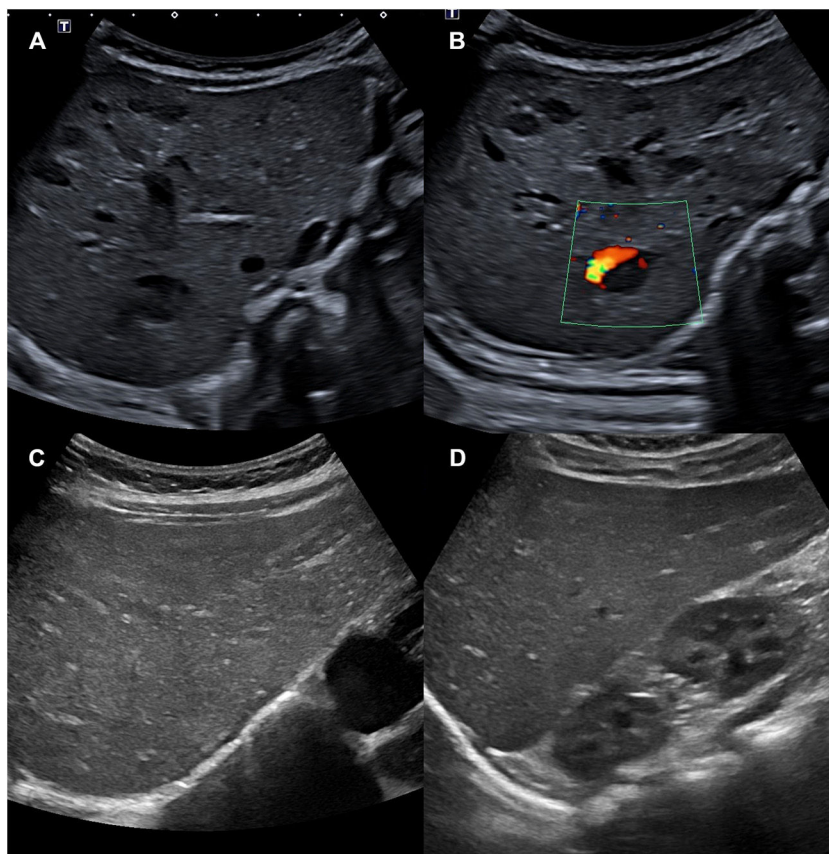


Figura 2 A y B) Ecografía abdominal en la que se visualizan entre 10 y 15 lesiones ocupantes de espacio hipocogénicas compatibles con hemangiomas hepáticos. En la imagen B se aprecia señal doppler. C y D) Ecografía abdominal a los 4 meses de tratamiento, en la que han desaparecido los hemangiomas hepáticos. En la imagen no hay señal doppler.

Bibliografía

1. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al., subcommittee on the management of infantile hemangiomas. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143:e20183475 <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3475>
2. 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;14:229–49 <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.166>
3. Carli D, Operti M, Russo S, Cocchi G, Milani D, Leoni C, et al. Clinical and molecular characterization of patients affected by Beckwith-Wiedemann spectrum conceived through assisted reproduction techniques. *Clin Genet*. 2022;102:314–23 <https://doi.org/10.1111/cge.14193>
4. Venot Q, Canaud G. Les syndromes de surcroissance segmentaire et les stratégies thérapeutiques [Segmental overgrowth syndromes and therapeutic strategies]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36:235–42 <https://doi.org/10.1051/medsci/2020023>
5. Macchiaiolo M, Markowich AH, Diociaiuti A, Gonfiantini MV, Buonuomo PS, Rana I, et al. Diffuse infantile hepatic hemangiomas in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome: A new association? *Am J Med Genet A*. 2020;182:1972–6 <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61718>
6. Francisco T, Gonçalves RM, Borges C, Neto MT. Multiple haemangiomas, diaphragmatic eventration and Beckwith-Wiedemann syndrome: an unusual association. *BMJ Case Rep*. 2013;2013, bcr2013010077 <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-010077>
7. Drut RM, Drut R. Extracutaneous infantile haemangioma is also Glut1 positive. *J Clin Pathol*. 2004;57:1197–200 <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.012682>

Arantxa Muñoz de Lucas^a, Elena Naz Villalba^a, Gonzalo Manuel Botija Arcos^b, Elena Jaime Lara^c y Jose Luis López Estebanz^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^c Servicio de Genética, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

Correo electrónico: munizdelucasarantxa@gmail.com (A. Muñoz de Lucas).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.04.009>
1695-4033/

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).