

Beckwith-Wiedemann Sendromu

BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME: CASE REPORT

Dr. Alpay ÇAKMAK,^a Dr. A. Himmet KARAZEYBEK^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, ŞANLIURFA

Özet

Beckwith-Wiedemann sendromu neonatal hipoglisemi, abdominal duvar defekti, makroglossi, organomegali, kulak memesinde kıvrılma, hemihipertrofi, artmış doğum ağırlığı ile karakterize bir sendromdur. Klinik olarak Beckwith-Wiedemann sendromu tanısı konulan ve neonatal hipoglisemisi mevcut olan bir yenidoğan olguyu sunmak amaçlandı. Olgu: 3 günlük kız hasta morarma ve nefes almada zorlanma yakınması ile getirildi. Fizik muayenede makrozomi, makroglossi, kulak memesinde çentiklenme, abdominal duvar defekti, organomegali, hemihipertrofi saptandı. Laboratuvar incelemede hiperinsülinemik hipoglisemi belirlendi. Kranial tomografi ve manyetik rezonans görüntülemesinde, oksipital bölgede iskemi tespit edildi.

Beckwith-Wiedemann sendromlu olgularda yenidoğan döneminde neonatal hipoglisemi açısından inceleme yapılması ve neoplazi gelişimi açısından takip edilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Beckwith-Wiedemann Sendromu; hipoglisemi; yenidoğan

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2007, 16:58-61

Abstract

Beckwith-Wiedemann syndrome is characterized by neonatal hypoglycemia, abdominal wall defects, macroglossia, organomegaly, ear creases, hemihypertrophy, and increased birthweight. A newborn with the diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome is presented. We aim to present a newborn with neonatal hypoglycemia who is diagnosis to be Beckwith-Wiedemann syndrome clinically. Case: A 3-days-old girl presented with cyanosis and tachypnea. Macrosomia, macroglossia, ear creases, abdominal wall defect, organomegaly, hemihypertrophy were determined on physical examination. Laboratory data revealed hyperinsulinemic hypoglycemia. An ischemic area has been detected in the occipital region of the brain at cranial tomography and Magnetic resonance imaging.

Beckwith-Wiedemann syndrome cases should be investigated for neonatal hypoglycemia and should be followed for development of neoplasia.

Key Words: Beckwith-Wiedemann Syndrome; hypoglycemia; infant, newborn

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) konjenital aşırı büyüme bozukluğudur. Bu sendrom ilk olarak Beckwith tarafından 1963'de ve Wiedemann tarafından 1964'de tanımlanmıştır.^{1,2} Bu sendrom omfalosel, makroglossi, jigantizm, neonatal hipoglisemi, hemihipertrofi, hepatosplenomegali, nefromegali, kardiyak anomaliler, adrenal sitomegali, pankreas hücre hiperplazisi, fasiyal nevus flammeus ve kulak memesinde pili oluşumu ile karakterizedir. Bu çocuklarda özellikle hemihipertrofi mevcut ise embriyonal

neoplazi gelişim riski yüksektir. Özellikle Wilms tümörü sık görülür.³ Bunun dışında hepatoblastoma, nöroblastoma, adrenokortikal kar-sinom, rabdomiyosarkom da gelişebilecek neoplaziler arasında sayılabilir.

BWS'lu yenidoğanların takibinde prognozu etkileyen önemli bir faktör de neonatal hipoglisemidir. Tedavi edilmediği takdirde santral sinir sisteminde ciddi hasar bırakabilir.

Çalışmamızda BWS'u ve neonatal hipoglisemisi mevcut olan bir yenidoğan olguyu değerlendirdik.

Olgu Sunumu

Üç günlük kız hasta, solunum sıkıntısı ve morarma yakınması ile kliniğimize getirildi. Öyküsünde 40 haftalık olarak 4500 gr ağırlığında, nor-

Geliş Tarihi/Received: 25.04.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 07.11.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Alpay ÇAKMAK
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, ŞANLIURFA
alpaycakmak@gmail.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

mal vajinal yolla doğduğu öğrenildi. Akraba evliliği bulunmayan hastanın diğer kardeşleri sağlıklı idi. Olgunun kliniğimize getirildiğinde, solunum sıkıntısı, morarma ve karın şişliğinde artma semptomları mevcuttu. Fizik muayenede; ağırlık: 4300 g (%97 p), boy: 54 cm (%97 p), baş çevresi: 38 cm (%97 p) bulundu. Genel durumu kötü, tüm vücutta gode bırakmayan ödem mevcut, sklera ve cilt ikterik, yüz siyanoze, dispneik, dil büyük, hepatosplenomegali, kulak memesinde çentiklenme, karın duvar defekti ve sağ hemihipertrofi mevcuttu (Resim 1). Hemihipertrofi açısından yapılan ölçümlerde sağ bacak çevresi, sol bacak çevresinden 2 cm fazla olarak tespit edildi. (Resim 2). Laboratuvar incelemesinde; lökosit: $10,500/mm^3$, hemoglobin: 24 g/dl, trombosit: $124000/mm^3$, kan şekeri: 36 mg/dL, aynı anda bakılan kan insülin düzeyi $11.25 \mu IU/mL$ (normal değeri $< 2 \mu IU/mL$), total bilirubin: 12.5 mg/dl, indirekt bilirubin: 11



Resim 2. Sağ bacakta hemihipertrofinin görünümü.



Resim 1. Olgunun genel görünümü.

mg/dl idi. Elektrolitler, üre, kreatinin, kalsiyum, transaminazlar, tiroid fonksiyon testleri ve idrar incelemesi normal sınırlarda idi. Yapılan ekokardi-yografik incelemede minimal patent duktus arteiozus (PDA) ve atrial septal defekt (ASD) saptandı. Kranial tomografide, oksipital bölgede hipodens alan tespit edildi. Manyetik rezonans görüntülemesinde, oksipital bölgede iskemi belirlendi. Hipoglisemi ve sepsis tanıları ile izleme alınan hastaya 6 mg/kg/dk. dekstroz infüzyonu, sefotaksim ve amikasin tedavisi başlandı. Dekstroz infüzyonu, kan şekeri normoglisemi sağlanıncaya kadar yükseltildi. Olguda antiinsülin ilaç tedavisine gerek duyulmadı. Bu şekilde normoglisemi sağlandıktan sonra anne sütüne başlanan hastanın izleminde hipoglisemi saptanmadı. İki haftanın sonunda sadece düzenli beslenme ile normoglisemisi sağlanan hasta taburcu edildi. Wilms tümörü gelişimi açısından üç ay arayla batın ultrasonografi ile kontrol yapılması önerildi.

Tartışma

BWS 13700 doğumda bir görülür.⁴ Bunların %80'i otozomal dominant olup 11. kromozomun kısa kolunda mutasyon mevcuttur.^{5,6} Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir.⁷

Bu olgular neonatal hipoglisemi, abdominal duvar defekti, makroglossi, organomegali, kulak memesinde kıvrılma, hemihipertrofi, artmış doğum

ağırlığı ile karakterizedir. Literatürde BWS ile birlikte farklı bulguların eşlik ettiği olgular belirtilmiştir. Baş ve ark.⁸ BWS klinik tanısı alan 4'ü kız 4'ü erkek 8 hastayı, ortalama 33 aylık bir süreçte izlemişler, olguların tümünde makroglossi, kulak lobunda enine çizgilenme ve kulak arkasında zımba deliği şeklinde çukurlanmalar tespit etmişlerdir. Karın ön duvar defekti ve iri doğum öyküsü 5, hemihipertrofi 6, jigantismi 4 olguda saptamışlardır. İki olguda yenidoğan döneminde hiperinsülinemik hipoglisemi ve farklı 2 olguda ise konjenital primer hipotiroidi belirlemişlerdir. Khatib ve ark.⁹ BWS ile birlikte akut lenfositik lösemi olan 3 yaşında bir çocuk olgu sunmuşlardır. Bu sendromda ALL oluşumunda insülin büyüme faktörünün rol alabileceğini belirtmişlerdir. Baldissotto ve ark.¹⁰ BWS ve bilateral adrenal feokromositoma olan bir olgu sunmuşlar, olgunun doğumunda sağ hemihipertrofi, nefromegali, umbilikal herni, hipoglisemi epizodları dışında başka klinik bulgu bulunmazken, çocuk 6 yaşına geldiğinde adrenal bezde genişleme tespit etmişlerdir. Akata ve ark.¹¹ ilk olarak bir yenidoğan olguda BWS ile birlikte bilateral benign adrenal makrokist tespit etmişlerdir. Yine Anoop ve ark.¹² BWS ile birlikte bilateral benign hemorajik adrenal kist tarif etmişlerdir. Takano ve ark.¹³ BWS görülen bir yenidoğan olguda beraberinde büyüyen karaciğer kisti saptamışlardır. Bizim olgumuz, kliniğimize başvurduğunda solunum sıkıntısı, siyanoz gibi bulguları mevcuttu. Bu hastaların yenidoğan döneminde adaptasyon güçlüklerinin olabileceği, apne, siyanoz ve konvülsiyon görülebileceği bildirilmektedir.¹⁴ Hastanın muayenesinde, makrozomi, makroglossi, abdominal duvar defekti, kulak memesinde çentiklenme, sağ hemihipertrofi, organomegali, neonatal hipoglisemi, kalp anomalisi gibi majör bulgular mevcuttu. Makrozomi ve hipogliseminin etyopatogenezinde, IGF-2 (insulin benzeri büyüme faktörü-2) ve H19 genleri ile ilgili bozukluklardan söz edilmekte ve bu genlerin lokusları olarak da 11p15 işaret edilmektedir.¹⁵

BWS'lu çocuklarda tümör gelişim riski %7.5'dur. Bu çocuklarda en sık gelişen tümör %60 Wilms tümörüdür.⁹ Hemihipertrofi mevcut olan olgularda Wilms tümör gelişim riski %3'tür. BWS

ve hemihipertrofi birlikteliğinde Wilms tümör gelişim riski ise %40'dır.⁹ Bu çocuklarda yaşamın ilk 8 yılında tümör gelişim riski yüksektir. İlk 8 yıldan sonra ise nadir görülür.⁴ Bu olguların 7 yaşına kadar yılda en az 2 kez ultrasonografi ile kontrolleri yapılmalıdır. Puberteye kadarda yılda bir kez ultrasonografi yapılmalıdır. Tümör takibinde alpha-fetoprotein düzeylerinin de ölçülmesi anlamıdır. Everman ve ark.¹⁶ 22 BWS'lu olguda alpha-fetoprotein düzeyini yüksek bulmuşlardır. Postnatal peryotta alpha-fetoprotein düzeyinin düşme hızında sağlıklı çocuklara göre belirgin olarak yavaş olduğunu tespit etmişlerdir. Olgumuzun alpha-fetoprotein düzeyi normal bulundu. Tümör gelişimi açısından üç ay arayla batın ultrasonografi ile kontrol yapılması önerildi.

BWS'nun takibinde en önemli prognostik faktör %50 oranında görülen ve hiperinsülinemiye sekonder olarak gelişen persistan hipoglisemidir. Kötü kontrollü ve persistan asemptomatik hipoglisemilerde bilişsel fonksiyonlar bozulabilir. Değişen derecelerde zeka geriliği gösteren vakaların yanında, zeka düzeyi normal olanlar da bildirilmektedir.¹⁷ Bu nedenle kan şekeri düzeyi konusunda uyanık olunmalı ve hızla düzeltilmelidir. İstenen hedef kan şekeri düzeyi ve hipogliseminin düzeltilmesi için antiinsülin ilaçlara gereksinim olabilir. BWS'lu yenidoğan olgular ilk 3 gün boyunca her 6 saatte bir santral sinir sistem komplikasyonlarını önleyebilmek için glisemi kontrolü açısından monitorize edilmelidir.⁷ Neonatal hipoglisemi, tedavi edilmediği takdirde santral sinir sisteminde ciddi hasar bırakabilir. Vakamızda solunum sıkıntısı ve morarma gibi hipoglisemi semptomları intravenöz dekstrozu sıvı ve sık beslenme ile kontrol altına alındı, sıvı kesilmesinden sonra hipoglisemi saptanmadı. Üç aylık takibinde nörolojik sekel saptanmayan hastamızın başını dik tuttuğu, anneyi tanıdığı, gülümsediği ve çevre ile ilgilendiği görüldü.

Olguların çoğunda gelişim iyi olmasına rağmen prematürite, makroglossi ve nadiren kardiomyopati nedeniyle %20 ölüm görülür.⁴ Bu olgularda makrozominin ayırıcı tanısında, Simpson-Golabi-Behmel, Sotos sendromu, Wever, Klippel-

Trenaunay Weber sendromları da düşünülmelidir. Bu hastaların takibinde dil büyüklüğü sorun yaratabilir; dental ve konuşma problemlerine yol açabileceğinden, parsiyel düzeltme ameliyatları ile konuşma ve uğraş terapileri gerekebilir.

Sonuç olarak BWS'u, makrozomik ve hipoglisemik olan yenidoğanlarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Embriyonal malignensi insidansı yüksek olduğu için sık aralıklarla takiplerinin yapılması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas and leydig cell hyperplasia: Another syndrome? Presented at the Annual Meeting of the western Society for Pediatrics Research 1963.
2. Wiedemann Hr. Familial Malformation Complex With Umbilical Hernia and Macroglossia--A "New Syndrome"? *J Genet Hum* 1964;13:223-232.
3. O'Connor C, Levine D. Case 49: Beckwith-Wiedemann syndrome. *Radiology* 2002;224:375-8.
4. Cytrynbaum CS, Smith AC, Rubin T, Weksberg R. Advances in overgrowth syndromes: Clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:740-6.
5. Ping AJ, Reeve AE, Law DJ, et al. Genetic linkage of Beckwith-Wiedemann syndrome to 11p15. *Am J Hum Genet* 1989;44:720-3.
6. Richard CW 3rd, Boehnke M, Berg DJ, et al. A radiation hybrid map of the distal short arm of human chromosome 11, containing the Beckwith-Wiedemann and associated embryonal tumor disease loci. *Am J Hum Genet* 1993;52:915-21.
7. Gomes MV, Ramos ES. Beckwith-Wiedemann syndrome and isolated hemihyperplasia. *Sao Paulo Med J* 2003;121:133-8.
8. Baş F, Kayserili H, Darendeliler F, ve ark. Beckwith Wiedemann sendromlu 8 olguda klinik/genetik yaklaşım ve izlem süreci. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 2000;63:181-7.
9. Khatib Z, Levi A, Pefkarou A, Escalon E. Acute lymphocytic leukemia in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:45-7.
10. Baldisserotto M, Peletti AB, Angelo de Araujo M, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and bilateral adrenal pheochromocytoma: Sonography and MRI findings. *Pediatr Radiol* 2005;35:1132-4.
11. Akata D, Haliloglu M, Ozmen MN, Akhan O. Bilateral cystic adrenal masses in the neonate associated with the incomplete form of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Radiol* 1997;27:1-2.
12. Anoop P, Anjay MA. Bilateral benign haemorrhagic adrenal cysts in Beckwith-Wiedemann syndrome: Case report. *East Afr Med J* 2004;81:59-60.
13. Takano H, Sato Y, Kao SC, D'Alessandro MP. Enlarging giant liver cyst in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Radiol* 1997;27:619-20.
14. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders CO; 1997. p.164-7.
15. Squire JA, Li M, Perlikowski S, et al. Alterations of H19 imprinting and IGF2 replication timing are infrequent in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Genomics* 2000;65:234-42.
16. Everman DB, Shuman C, Dzolganovski B, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 2000;137:123-7.
17. Parmaksiz G, Karabiber H, Garipardic M. Beckwith-Wiedemann sendromu: Vaka Sunumu. *Çocuk Dergisi* 2003;3:222-4.