

Beckwith-Wiedemann Sendromu ve Hepatoblastoma

Beckwith-Wiedemann Syndrome and Hepatoblastoma: Case Report

Dr. Sibel AKA,^a
Dr. Murat DERBENT,^b
Dr. Faik SARIALIOĞLU^b

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
Başkent Üniversitesi
İstanbul Uygulama ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul

^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 22.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Sibel AKA
Başkent Üniversitesi
İstanbul Uygulama ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE
sibelaka@hotmail.com

ÖZET Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) bir aşırı büyüme sendromu olup, çocukluk çağında artmış kanser riski ile ilişkilidir. Pek çok anomalinin bulunabileceği bu sendromda özellikle hemihipertrofi varlığı kanser geliştirme riskini belirgin olarak artırır. Doğumundan itibaren makroglossi ve intrauterin renal patolojisi nedeni ile izlenen 2 aylık erkek olguda hemihipertrofi saptandı; doğumda ve postnatal dönemde boy açısından 90 persentil üstü olması, minimal kardiyak anomalisi ve inguinal hernisi, fasyal hipoplazisi gibi ek bulguları nedeni ile BWS olarak değerlendirildi. Postnatal dördüncü aydaki izlemde alfa-fetoprotein düzeyinin yüksek bulunması üzerine yapılan incelemelerde hepatoblastom saptandı. Bu çalışmada, BWS tanısı ile izlenirken erken dönemde tanımlanan bir hepatoblastom olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Beckwith-Wiedemann sendromu; hepatoblastom; makroglossi

ABSTRACT Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), an overgrowth syndrome, is related to increased risk of cancer. Several anomalies are associated with this syndrome, increasing the cancer risk, especially with hemihypertrophia. A two-months old boy was found to have hemihypertrophia while on follow up for macroglossia and intrauterine renal pathologies. He had also minimal cardiac anomalies, inguinal hernia and facial hypoplasia. His height was above 90 percentile at birth and postnatal period. He was diagnosed as BWS with these additional findings. Alpha-fetoprotein level was found to be high on the fourth postnatal month, thereafter, investigations revealed hepatoblastoma. In this report, we presented a case of an early diagnosed of hepatoblastoma with BWS, who was on follow up.

Key Words: Beckwith-Wiedemann syndrome; hepatoblastoma; macroglossia

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(4):359-63

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) 13.700 doğumda bir görülen, cinsiyet farkı gözetmeyen aşırı büyüme sendromlarından biridir.¹ Pek çok anomalinin bulunabileceği bu sendrom aynı zamanda, çocukluk çağında artmış kanser geliştirme riski taşır. Özellikle hemihipertrofi varlığında kanser geliştirme riski (Wilms tümörü ve hepatoblastom gibi) daha da artar. Bu nedenle bu hastalar yakından izlenmelidir.²

Doğumsal makroglossi nedeni ile takip ettiğimiz ve 2. ayında hemihipertrofi, 4. ayında ise hepatoblastom saptadığımız olgumuzdan dolayı, bu çalışmada, hemihipertrofi sendromları ile çocukluk çağı tümörleri arasındaki ilişkiyi vurgulamayı ve aşırı büyüme sendromlarını literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesinde sezaryen ile 3.500 g ağırlığında ve 51 cm boyunda doğan erkek bebek, doğum sonrası yapılan ilk muayenesinde makroglossisi saptanarak takibe alındı. Diğer fizik muayene bulguları normaldi. Annesi ile babası arasında akraba evliliği bulunmayan olgumuzun diğer kardeşi sağlıklı idi. Aile öyküsünde uzak akraba olan dört kişide akciğer kanseri öyküsü dışında özellik yoktu. Olgumuzun prenatal öyküsünde, 21 haftalık iken yapılan ultrasonografi (USG)'de her iki böbrek pelvisinde hafif dereceli dilatasyon saptandığı ve takip edildiği bildirildi. Olgumuza, üç günlükken belirlenen fizyolojik sarılığı nedeni ile fototerapi verildi ve yenidoğan döneminde hipoglisemisi saptanmadı. Bir aylık iken yapılan fizik muayenesinde; ağırlık: 4.330 g (75-90 p), boy: 56 cm (> 90 p), vücudun sol yarımında hemihipertrofi, dilin sol yarımının daha hipertrofik olduğu (makroglossi) gözlemlendi (Resim 1), umbilikal herni, diastazis rekti ve kalpte 1/6 dereceden sistolik üfürüm saptandı. Abdominal USG'de sol böbrek boyutlarında artış ve sol böbrekte pelvikaliksiyel sistemde orta dereceli dilatasyon, böbrek sintigrafisinde: Nonobstrüktif hidronefroz, ekokardiyografi (EKO)'de patent foramen ovale ve hafif dereceli triküspid yetmezliği saptandı. Tiroid fonksiyon testleri, metabolik tarama testleri, bilateral kalça USG ve kranial USG'de herhangi bir patoloji belirlenmedi. Kromozom analizi 46 XY olarak bulundu.



RESİM 1: Üç günlük iken makroglossisi yanında dilin sol yarısının daha hipertrofik olduğu görülmektedir.

Olgumuz makroglossiyeye eşlik eden hemihipertrofi, pre-natal ve post-natal saptadığımız renal anomali, umbilikal herni, minimal kardiyak anomali, yüzde asimetri bulguları nedeni ile Beckwith-Wiedemann olarak değerlendirildi (Resim 2).

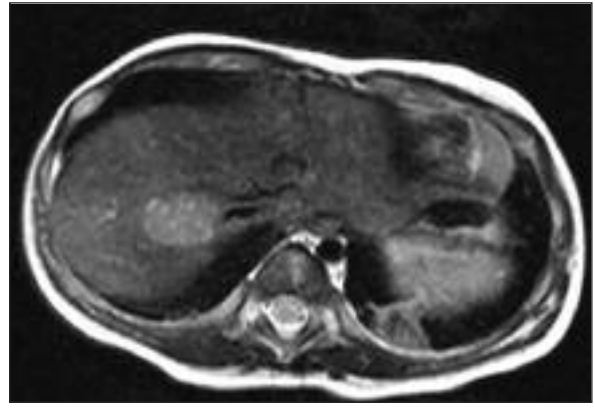
Beckwith-Wiedemann sendromu tanısı ile izleme alınan olgumuzun 4 aylık iken yapılan kontrolünde alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi 443.8 ng/mL bulundu. Dört buçuk aylık iken yapılan abdominal USG'de ise (Resim 3) karaciğer sağ lob anteriorunda 19.0 x 15.5 mm boyutlarında, sınırları çevre parankimden net olarak ayıramayan izo-heterojen yapıda solid kitle tespit edildi ve olgumuz ileri tanı ve tedavi için Başkent Üniversitesi Ankara Çocuk Onkoloji Bölümüne refere edildi. Tekrarlanan AFP değerinin 1.209 ng/mL'ye yükseldiği görüldü. Abdominal USG'de lezyon boyutlarında değişiklik saptanmadı. Batın manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde lezyon sınırları net olarak izlenmekte idi (Resim 4). Trucut biyopside histopatolojik olarak hepatoblastoma tanımlandı. Toraks ve tüm abdomen tomografisinde metastaz saptanmadı. Lezyonun çok küçük olması nedeni ile çocuk onkolojisi primer cerrahi yapılmasını önerdi. Hastanın ebeveynlerinin sosyal nedenlerle tedavinin İstanbul'da yapılmasını istemeleri üzerine hasta başka merkeze gönderildi. Bu merkezde olgumuza, "karaciğer sağ lob segmenter hepatoblastom" ön tanısı ile "sağ hepatic lobektomi + kolesistektomi ve port takılması operasyonu" uygulandı. Patoloji sonucu "epitelyal tip hepatoblastom" olarak bildirildi.



RESİM 2: İki buçuk aylık iken yüzün ve dilin sol tarafında asimetri belirgin olarak izlenmektedir.



RESİM 3: Batın ultrasonografisi: Karaciğer sağ lob anteriorunda, sınırları çevre parankimden net olarak ayrılmayan izo-heterojen yapıda solid kitle izlenmektedir.



RESİM 4: Manyetik rezonans görüntülemesi: T2 aksiyel kesitte karaciğerde yer alan kitlenin sınırları net olarak izlenmektedir.

Hastaya özel bir merkezde postoperatif sisplatin ile 6 kür kemoterapi uygulandı. Kemoterapi sonrası hastanın ilk kontrolünde AFP değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü, batın MRG ve USG'sinde bir patoloji saptanmadı. Olgumuz halen 18 aylık olup, periyodik olarak izlenmektedir.

TARTIŞMA

BWS aşırı büyüme sendromlarından biridir. Bunların %80'i otozomal dominant olup, kız ve erkeklerde görülme sıklığı eşittir.³ BWS'nin beş ana bulgusu: 1: Makroglossi, 2: Makrosomi, 3: Karın duvarı defektleri, 4: Kulak memesinde pili oluşumu, 5: Yenidoğan hipoglisemisidir.⁴ Çeşitli diğer minör anomalilerin de eşlik ettiği sendromun tanısı için 5 ana kriterden ikisi yeterli kabul edilmektedir.

Simpson-Golabi-Behmel, Proteus, Klippel Trenaunay Weber sendromları da aşırı büyüme ve hemihipertrofi ile giden diğer sendromlardır. Aşırı büyüme ve hemihipertrofi haricinde Simpson-Golabi-Behmel sendromunda kraniyo fasiyal anomaliler, hipertelorizm, zekâ geriliği ve iskelet anomalileri, Proteus sendromunda serebriform bağ dokusu nevus ve/veya epidermal nevus, lipomlar, vasküler malformasyonlar, Klippel Trenaunay Weber sendromunda ise ciltte kapiller kavernoöz ve verriköz lezyonlar, hiperpigmente lekeler, telanjiektaziler, makrosefali ve göz bulguları bulunur.⁵ Baş ve ark. BWS klinik tanısı alan 4'ü kız, 4'ü erkek 8 olgunun tümünde makroglossi, kulak arkasında

zımba deliği şeklinde çukurlanmalar ve kulak lobunda enine çizgilenmeler tespit etmişlerdir.⁶ Beş olguda karın ön duvarı defekti ve iri doğum öyküsü, 6 olguda hemihipertrofi saptamışlardır. Takano ve ark. ise BWS görülen bir yenidoğan olgusunda beraber büyüyen karaciğer kisti saptamışlardır.⁷ Bizim olgumuzda makroglossiye eşlik eden hemihipertrofi, prenatal ve postnatal saptadığımız renal anomali, umbilikal herni, minimal kardiak anomali, yüzde asimetri bulguları saptandı. BWS için belirtilen 5 kriterden 3'ünün varlığı ve aşırı büyüme ve hemihipertrofi ile giden diğer sendromlarda belirtilen bulguların olmayışı nedeni ile BWS olarak tanımlandı ve izole hemihipertrofidan uzaklaştırıldı.

BWS'li çocuklarda tümör gelişme riski %7.5-10 olarak bildirilmektedir. Bu sıklık normal popülasyona göre 600 kat yüksektir.⁸ En sık Wilms tümörü (%60) görülür. Özellikle BWS'li olgulara hemihipertrofi eşlik ediyorsa Wilms tümörü olasılığı %40 olarak bildirilmektedir.⁹ Sendromun oluşumunda kromozom 11p.15-5 bölgesinde meydana gelen kompleks genetik ve epigenetik değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bölgede yeniden düzenlenme, metilasyon kusurları, epimutasyonlar saptanmış olup, defektlerin tipine göre fenotiplerin değiştiği bildirilmiştir.¹⁰

BWS ve izole hemihipertrofi olgularına ikinci sıklıkla eşlik eden tümör hepatoblastomdur. Hepatoblastom çocukluk çağının en sık görülen karaciğer tümörü olup, yaşamın ilk yılında insidansı 1

milyonda 11 olarak bildirilmiştir. Erken tanı için hastaların tümör geliştirme riski yönünden yakından izlenmesi gerekmektedir.¹¹ Hepatoblastom genellikle tek kitle olarak karşımıza çıkar. İyi sınırlı solid tümör kitlesi bazen tüm karaciğeri kaplayacak kadar büyük olabilir. Sağ lob sol loba oranla 3 kat daha fazla tutulur. Tümör, olguların %25-30'unda bilobar ve %15'inde multisentriktir. Hepatoblastomlar genel olarak epitelyal (%56) ve mikst epitelyal mezenkimal (%44) olarak iki histolojik grupta toplanırlar.^{12,13} Hepatoblastom ve hepatosellüler karsinom gibi primer karaciğer epitelyal tümörlerin belirleyicisi olan AFP, BWS olgularında dikkatle değerlendirilmelidir. BWS olgularında AFP'nin, tümör olmayan olgularda da kısmen yüksek olduğu, diğer taraftan bu olgularda postnatal dönemde düzeyinin düşme hızında sağlıklı çocuklara göre belirgin yavaşlık olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Zarate ve ark. ise BWS ve izole hemihipertrofisi olan 63 olgunun izlem süreçlerini retrospektif olarak incelemiş ve AFP değerlerinin özellikle erken bebeklik dönemlerinde normal popülasyondan belirgin farklılık göstermediğini, ancak çok yüksek değerlerin karaciğer lezyonu ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.¹⁵ Oysa olguların %40'ında USG'de anomali (en sıklıkla da nefromegali), %3.2'sinde malignite saptandığını bulmuş ve izlemde USG'nin önemine dikkat çekmişlerdir. Biz de olgumuzu BWS tanımlanmasından sonra özellikle Wilms tümörü ve hepatoblastom gelişme riski yönünden izleme aldık. Olgunun birinci ayında yapılan tüm tetkikler normal olarak saptandı. Bu dönemde AFP fizyolojik olarak yüksek olacağından test edilmedi. Önerilen izlem aralığı olan 3 ay sonra (olgumuz 4 aylık

iken) yapılan USG'de 19 x 15.5 mm büyüklüğündeki tümör erken dönemde tanımlandı. Tanımlanan tümör epitelyal tipte ve literatürle uyumlu olarak karaciğer sağ lob yerleşimli idi. Olgumuzda AFP düzeyi ilk ölçümlerde 443.8 ng/mL idi ve bu yüksekliğin USG'de karaciğerde saptanan ve daha önce olmayan bir kitle görünümü ile birlikte bulunması malign tümör gelişimi lehine yorumlandı.

BWS'li hastalarda böbreklerde büyüklük farkının olması büyük böbrekte Wilms tümörü gelişme riskini belirgin derecede arttırmaktadır.¹⁶ Hastamızda sol böbreğin daha hipertrofik oluşu ve BWS'nin bir komponenti olarak hemihipertrofinin bulunması bu tümör yönünden hastamızın yakından izlemine gerektirmektedir.

BWS ile ilgili son yıllardaki literatürlerde yardımcı üreme tetkikleri ile doğan bebeklerde BWS sıklığının attığı bildirilmektedir.^{17,18} Bizim olgumuz ise spontan gelişen bir gebelikten doğmuştur.

Ülkemizde genellikle çocukluk çağı hepatoblastomu tedavisinde SIOPEL protokolü uygulanmakta ve hastalara preoperatif dönemde sisplatin + adriamisin den oluşan kemoterapi verilmektedir. Son yıllarda düşük riskli hastalarda ise tek sisplatin önerilmektedir.¹⁹ Olgumuz erken dönemde tanıldığından ilgili merkezde preoperatif kemoterapi almamış, primer tam cerrahi sonrası 6 kür tek sisplatin kemoterapisi uygulanmıştır.

Bu olgu, aşırı büyüme sendromlarında, özellikle 4 yaş altında artmış tümör riski nedeni ile hastaların yakından izlenmesinin ve gerekli incelemelerin yapılmasının erken tanı ve dolayısı ile etkin tedavi yönünden çok önemli olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Gökçe İ, Göçmen İ, Bıyıklı NA, Turan S, Alpay H. [Beckwith-Wiedemann syndrome with renal agenesis]. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal* 2007;16(4):196-7.
2. Balamtekin N, Öztürk A. Presentation of a child with isolated hemihypertrophy and review of the literature]. *Erciyes Medical Journal* 2006;28(1):44-6.
3. Gomes MV, Ramos ES. Beckwith-Wiedemann syndrome and isolated hemihyperplasia. *Sao Paulo Med J* 2003;121(3):133-8.
4. Cohen MM Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8(3):287-304.
5. Neri G, Moscarda M. Overgrowth syndromes: a classification. *Endocr Dev* 2009;14:53-60.
6. Baş F, Kayserili H, Darendeliler F, Tükel T, Bundak R, Kabataş Eryılmaz S, et al. [Clinical and genetical genetic evaluation and follow-up of 8 patients with Beckwith-Wiedemann syndrome]. *Journal of the Istanbul Faculty of Medicine* 2000;63(2):181-7.

7. Takano H, Sato Y, Kao SC, D'Alessandro MP. Enlarging giant liver cyst in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Radiol* 1997;27(7): 619-20.
8. Santiago J, Muszlak M, Samson C, Goulois E, Glorion A, Atale A, et al. Malignancy risk and Wiedemann-Beckwith syndrome: what follow-up to provide?. *Arch Pediatr* 2008;15(9):1498-502.
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(1):45-7.
10. Lim D, Bowdin SC, Tee L, Kirby GA, Blair E, Fryer A, et al. Clinical and molecular genetic features of Beckwith-Wiedemann syndrome associated with assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2009;24(3):741-7.
11. Ferris I, Tortajada J, Ortega García JA, García I, Castell J, López Andreu JA, Ribes Koninckx C, Berbel Tornero O. [Risks factors for pediatric malignant liver tumors]. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(4):377-84.
12. Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplant* 2004;8(6):632-8.
13. Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood cancers: hepatoblastoma. *Oncologist* 2000;5(6):445-53.
14. Everman DB, Shuman C, Dzolganovski B, O'riordan MA, Weksberg R, Robin NH. Serum alpha-fetoprotein levels in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 2000;137(1):123-7.
15. Zarate YA, Mena R, Martin LJ, Steele P, Tinkle BT, Hopkin RJ. Experience with hemihyperplasia and Beckwith-Wiedemann syndrome surveillance protocol. *Am J Med Genet A* 2009;149A(8):1691-7.
16. Ortiz-Neira CL, Traubici J, Alan D, Moineddin R, Shuman C, Weksberg R, et al. Sonographic assessment of renal growth in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome: the Beckwith-Wiedemann syndrome renal nomogram. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64(1):41-4.
17. Bowdin S, Allen C, Kirby G, Brueton L, Afnan M, Barratt C, et al. A survey of assisted reproductive technology births and imprinting disorders. *Hum Reprod* 2007;22(12):3237-40.
18. Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2009;91(2):305-15.
19. Perilongo G, Shafford E, Maibach R, Aronson D, Brugières L, Brock P, et al.; International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. Final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004;40(3):411-21.