

Beckwith-Wiedemann Sendromu: Olgu sunumu

Beckwith-Wiedemann Syndrome: Case report

Büşra Özoğlu¹, Erkut Etçioğlu², Deniz Şerife Cebeci³

¹Gümüşhane İlçe Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Gümüşhane, Türkiye

²Osmaneli M.S.Ç. Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Bilecik, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Kliniği, Antalya, Türkiye

İletişim: Erkut Etçioğlu

Osmaneli M.S.Ç. Devlet Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Bilecik, Türkiye

e-mail: erkutetcioglu@gmail.com

ORCID ID: EE 0000-0002-8117-7929

BO 0000-0002-6927-4945

DSC 0000-0002-7394-0306

Gönderim Tarihi: 17 Mart 2021, Kabul Tarihi: 09 Nisan 2021

ÖZET

Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS) birçok organ anomalilerinin birlikte olduğu nadir görülen konjenital aşırı büyüme sendromlarından biridir. Bu yazımızda, prenatal ultrasonografi görüntülemesinde omfalosel saptanan ve doğum sonrasında yapılan fizik muayenedeki bulgular ile Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) tanısı konulan üç aylık erkek olgu sunulmaktadır. BWS tanısı alan olgular; solunum ve beslenme sıkıntısı, yenidoğan hipoglisemisi, malignite gelişimi açısından dikkatle takip edilmelidir ve ailelere genetik danışmanlık verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Beckwith-wiedemann sendromu, makroglossi, omfalosel

SUMMARY

Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS) is one of the rare congenital overgrowth syndromes with many organ anomalies. In this article, we present a three-month-old male case diagnosed with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) with the findings of postpartum physical examination and omphalocele detected by prenatal ultrasonography. Cases diagnosed with BWS; should be followed carefully in terms of respiratory and nutritional distress, neonatal hypoglycemia and development of malignancy and genetic counseling should be given to families.

Keywords: Beckwith-wiedemann syndrome, macroglossia, omphalocele

GİRİŞ

Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS) makrozomi, makroglossi, hemihipertrofi, visseromegali, omfalosel, umbilikal herni, yenidoğan hipoglisemisi, yarı damak ve kulak lob anomalileri ile karakterize olan nadir görülen konjenital aşırı büyüme sendromlarından biridir (1). Sendrom ilk olarak 1963 yılında Beckwith ve 1964 yılında Wiedemann tarafından tanımlanmıştır (2,3). Prevelansı 1/10,300- 1/13,700 iken, her iki cinsiyette de eşit oranda görüldüğü bildirilmiştir (4,5).

Beckwith-Wiedemann sendromunda klinik prezentasyon oldukça değişkendir. Tanısı fizik muayene bulguları ile konur. Makroglossi ve makrozomi genellikle doğumda mevcuttur ancak bazen büyümeyle belirgin hale gelebilir. Hemihipertrofi vücudun segmental bölgelerini, organları veya dokuları etkileyebilir, vücudun aynı veya karşı tarafını içerebilir. BWS'li olgularda geçici ve hafif düzeyde olabilen fakat gelişimsel sekel açısından önemli bir risk oluşturan yenidoğan hipoglisemisi sık görülebilmektedir. Prenatal dönemde yapılan ultrasonografi görüntülemesinde omfalosel saptanan olgularda akla BWS gelmeli, postnatal dönemde ailelere genetik danışmanlık verilmelidir. BWS'de malignite gelişimine yatkınlık ve malignite ile ilişkili mortalite riski yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hastaların sık aralıklarla takip edilmesi oldukça önem taşımaktadır (5).

Bu yazıda, prenatal dönemde yapılan ultrasonografi görüntülemesinde omfalosel saptanan ve doğum sonrası yapılan muayenede omfalosel, makrozomi, makroglossi, kulak anomalisi ve yarı damak gibi organ anomalilerine sahip olan BWS olgusu sunulmaktadır.

OLGU

Üç aylık erkek hasta, takip muayenesi amacıyla kliniğimize getirildi. Yapılan fizik muayenede; vücut ağırlığı: 7430 gr (90 persentil), boy: 68 cm (>97 persentil) olarak ölçüldü.

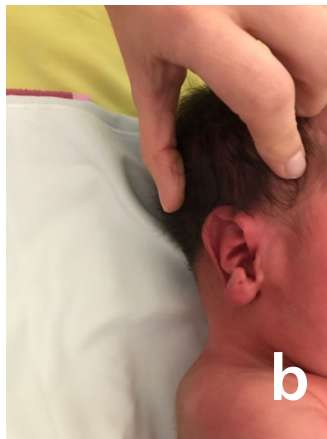
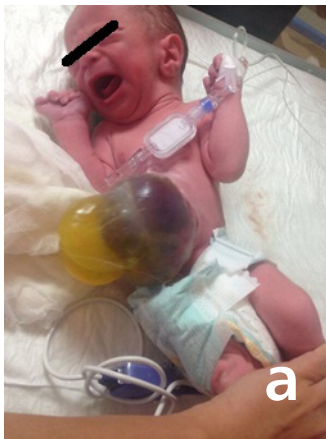
Batın orta hatta geçirdiği omfalosel operasyonu nedeniyle skar izi mevcuttu. Hastanın diğer sistem muayeneleri olağan idi.

Hastanın özgeçmişinde; prenatal dönemde yapılan ultrasonografi görüntülemesinde omfalosel saptandığı Gravida 2, Parite 2, Yaşayan 2, Abortus 0, Küretaj 0 olan 27 yaşındaki anneden genel anestezi altında C/S ile 37 gebelik haftasında APGAR skoru 8/9 olarak 4210 gram doğduğu öğrenildi. Yenidoğan döneminde omfalosel, makrozomi, makroglossi, yarı damak ve kulak anomalisi klinik muayene bulguları ile hastaya Beckwith-Wiedemann sendromu tanısı konulduğu öğrenildi (Şekil 1 a,b,c). Bu dönemde yenidoğan hipoglisemisine yönelik kan glukoz seviyesi yakın takibe alındığı ve çocuk cerrahisine konsülte edilerek doğum sonrası 3. günde omfalosel nedeniyle opere olduğu bilgisi alındı.

Hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Yapılan laboratuvar değerlendirmesinde anormal bulgu saptanmadı. Alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi ise 108,53 (0-400) ng/ml olarak saptandı.

Kontrol muayenesinde yapılan batın ultrasonografi incelemesinde karaciğer boyutları 91 mm, dalak boyutları 64 mm olarak ölçülüp parankim ekoları homojendi. Bilateral böbrek boyutları ile parankim eko ve kalınlıkları normaldi. Periferik kan örneği kromozom analizi sonucunda yapısal ve/veya sayısal kromozom anomalisine rastlanılmadığı belirtildi. Yarı damak ameliyatı planlandı ve malignite gelişimi açısından üç ay arayla batın ultrasonografi görüntülemesi için kontrol muayenesine gelmesi önerildi.

Bu olgu sunumunda hasta onamı alınmıştır.



Şekil 1. Yenidoğan döneminde omfalosel (a), kulak anomalisi (b) ve makroglossi (c)

TARTIŞMA

BWS makrozomi, makroglossi, yenidoğan hipoglisemi, karın duvarı defekti, visseromegali, kulak lobu anomalileri, hemihipertrofi, renal anormallikler ve nadir olarak yarı damak ile karakterize, tümör gelişimine neden olabilen bir büyüme bozukluğudur (1). Klinik prezentasyon oldukça değişkendir. Bu nedenle hafif fenotipik bulguları olan bazı hastalar dahi moleküler testlerle BWS tanısı alabilir. Olgu omfalosel, makrozomi, makroglossi, kulak anomalisi ve yarı damak bulgularıyla klinik olarak BWS tanısı almıştır. Literatürde yapılan çalışma örneklerinde ise Elliott ve arkadaşlarının 76 BWS'li hastadan oluşan çalışmalarında, hastaların %97'sinde makroglossi, %80'inde karın duvarı defekti ve %88'inde iri doğum, %76'sında kulak anomalileri, %62'sinde fasiyal nevus, %59'unda nefromegali, %63'ünde hipoglisemi, %6,5'inde konjenital kalp defektleri, %4'ünde neoplazi ve %2,5'inde yarı damak görülmüştür (6). Weng ve arkadaşları ise 15 BWS'li hastadan oluşan vaka serisinde hastaların %93'ünde makroglossi, %57'sinde kulak anomalisi, %93'ünde karın duvarı defekti, %87'sinde iri doğum ve %47'sinde hemihipertrofi saptamışlardır (7).

Beckwith-Wiedemann sendromlu olguların takibinde önemli prognostik faktörlerden biri de hiperinsülinemiye sekonder gelişen yenidoğan hipoglisemisidir. Yapılan çalışmalarda hipoglisemi sıklığı %30 ile %50 arasında saptanmıştır. BWS'li olgularda hipoglisemi genellikle hafif ve geçicidir. Yaşamın ilk iki haftasından sonra yeni başlangıçlı hipoglisemi nadiren görülür. Bununla birlikte hipoglisemi tespit veya tedavi edilemezse gelişimsel sekel açısından önemli bir risk oluşturmaktadır. BWS'li yenidoğan olgular yaşamın ilk günlerinde her 6 saatte bir glisemi kontrolü açısından monitorize edilmelidir (8). Olguda hipoglisemi semptomları görülmemiş olup kan glukoz düzeyi takibi normal seyretmiştir.

Beckwith-Wiedemann sendromlu olguların doğum öncesi incelemelerinde omfalosel, umbilikal herni ve diastasis rekti gibi karın duvarı defektleri ile makrozomi, makroglossi ve polihidramnios sık görülmektedir. Etkilenen bebeklerin erken doğum riski vardır (6). Olguda doğum öncesi yapılan ultrasonografi görüntülemesinde omfalosel defekti saptanmıştır. Doğum sonrası yapılan fizik muayenede de omfalosel kesesi içerisinde bağırsak anslarının olduğu görülmüştür. Karın duvarı defekti çocuk cerrahisi ile konsültasyon sağlanarak opere edilmiştir. BWS'li olgularda doğum öncesi teşhis genetik danışmanlık, doğum planlaması, yenidoğan hipoglisemisi veya solunum sıkıntısı gibi konularda yol gösterici olduğundan önem taşımaktadır.

Beckwith-Wiedemann sendromunun moleküler temeli karmaşıktır. Olguların yaklaşık %85'i sporadik olarak görülürken, %15'i ailesel geçişli olduğu

görülmektedir. Bununla birlikte BWS'de 11p15.5 kromozom bölgesi haritalandırılmıştır. Hastaların %80'inde 11p15.5 kromozomunda spesifik moleküler anomaliler bulunmaktadır. Bu kromozomda insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF2), H19, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1C (CDKN1C) ve potasyum kanalı voltaj kapılı KQT benzeri alt aile üyesi 1 (KCNQ1) genleri bulunur. Bu genlerin ekspresyon düzensizliği BWS fenotipi ile sonuçlanmaktadır. Özellikle IGF2 aşırı çoğalmasının BWS'nin hemihipertrofi, dokularda aşırı büyüme ve tümör gelişiminde anahtar faktör olduğu düşünülmektedir (9). 11p15.5 gen kümesindeki anomalilerin BWS'li olgularda öğrenme güçlüğü ve nörogelişimsel gecikmeye neden olabileceği de düşünülmektedir (10). Olguda ailesel özellik bildirilmemiş olup hastadan alınan periferik kan örneğinin kromozom analizi sonucunda yapısal ve/veya sayısal kromozom anomalisine rastlanmamıştır.

Beckwith-Wiedemann sendromu olan olgularda malignite riskinin %7,5 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Malignite riski yaşamın ilk sekiz yılında yoğunlaşmıştır. Sekiz yaşından büyük olgularda tümör gelişimi nadirdir. Bu çocuklarda en sık Wilms tümörü görülmektedir. Hemihipertrofi BWS'li olgularda Wilms tümörünün gelişme riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte BWS'li olgularda hepatoblastoma, nöroblastoma, adrenokortikal karsinom ve rabdomyosarkom gibi hem malign hem de benign olan diğer tümörler de görülebilir (9). Hepatoblastomun erken tanısı için yaşamın ilk dört yılında 2-3 ayda bir serum AFP düzeyi ile takip edilmelidir. AFP düzeyinde düşüş görülmediğinde malignite açısından kapsamlı bir araştırma yapılmalıdır. Everman ve arkadaşları BWS'li 22 olguda AFP seviyesinin normalden yüksek olduğunu saptamışlardır. Ayrıca BWS'li olgularda AFP düzeylerindeki azalmanın sağlıklı çocuklardan önemli ölçüde daha yavaş olduğunu bulmuşlardır. BWS'li olguların malignite takibi için yaşamın ilk sekiz yılında üç ayda bir batın ultrasonografi de yapılmalıdır. Özellikle rutin muayenelerde abdominal palpasyonu da içeren fizik muayene yapılmalı, şüpheli durumlarda ileri incelemeler planlanmalıdır (11). Olgumuzda AFP düzeyi yaşına göre normal sınırlarda saptanmıştır. Malignite takibi için yapılan batın ultrasonografi incelemesinde ise patolojik bulguya rastlanmamıştır.

Beckwith-Wiedemann sendromu genellikle iyi prognozludur. Bununla birlikte multisistemik ve değişken klinik özellikleri nedeniyle multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. BWS'li olgularda makroglossi veya yarı damak varlığında solunum ve beslenme yeterliliği sağlanmalıdır. Gerekirse düzeltme ameliyatları planlanmalıdır. Yaşamın ilk günlerinde hipoglisemi açısından yakın takip edilmelidir. Malignite insidansı yüksek olduğu için sık takipler önerilmelidir. BWS'li çocuğu, riskli hamileliği veya aile öyküsü olan

ebeveynlere genetik danışmanlık verilmelidir.

Yazar Katkıları: Fikir: B.Ö.; Tasarım: E.E. Denetleme: D.Ş.C.; Kaynaklar: E.E.; Analiz ve/veya yorum: B.Ö., E.E., D.Ş.C.; Literatür taraması: B.Ö.; Makalenin yazılması: B.Ö., E.E.; Eleştirel İnceleme: D.Ş.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1):8-14.
2. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, hyperplasia of the kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: another syndrome? In: Annual Meeting of Western Society for Pediatric Research, Los Angeles, CA, November 1963.
3. Wiedemann HR. Familial malformation complex with umbilical hernia and Macroglossia--a "new syndrome"? *Journal de Génétique Humaine.* 1964;13:223.
4. Pettenati MJ, Haines JL, Higgins RR, Wappner RS, Palmer CG, Weaver DD. Wiedemann-Beckwith syndrome: presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of the literature. *Hum Genet.* 1986;74(2):143-154.
5. Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Chiesa N, Molinatto C, Selicorni A, et al. Prevalence of Beckwith-Wiedemann syndrome in North West of Italy. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(10):2481-2486.
6. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet.* 1994;46(2):168-174.
7. Weng EY, Moeschler JB, Graham JM Jr. Longitudinal observations on 15 children with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;56(4):366-373.
8. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):164-171.
9. Ibrahim A, Kirby G, Hardy C, Dias RP, Tee L, Lim D, et al. Methylation analysis and diagnostics of Beckwith-Wiedemann syndrome in 1,000 subjects. *Clin Epigenetics.* 2014;6(1):11.
10. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W, Cole TR, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet.* 2003;40(1):62-64.
11. 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):123-127.