

BECKWITH WIEDEMANN SENDROMLU 8 OLGUDA KLİNİK/GENETİK YAKLAŞIM ve İZLEM SÜRECİ

Firdevs BAŞ*, Hülya KAYSERİLİ**, Feyza DARENDELİLER*, Turgut TÜKEL**,
Rüveyde BUNDAK*, Sema Kabataş ERYILMAZ*, Memnune Yüksel APAK**,
Nurçin SAKA*, Hülya GÜNÖZ*

ÖZET

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS), konjenital aşırı büyüme sendromlarından biridir. Yaşla hafifleyen klinik bulgular tanıyı güçleştirmektedir. Klinik bulguların sitogenetik ve moleküler yöntemler ile desteklenmesi tanı ve prognozun belirlenmesinde yardımcıdır. Bu çalışmada Beckwith-Wiedemann sendromu klinik tanısı alan 4'ü kız 4'ü erkek 8 hasta, 16-48 (ortalama 33 ay) aylık bir süreçte izlendi. Olguların tümünde makroglossi, kulak lobunda enine çizgi- lenme ve kulak arkasında zimba deliği şeklinde çukurlanmalar mevcuttu. Karın ön duvar de- fekti ve iri doğum öyküsü (5), hemihipertrofi (6), jigantizm (4), bilateral kriptorşidi (1/4) ve göğüs deformitesi (1) olguda saptandı. İki olguda yenidoğan döneminde hipcrinsülinemik hi- poglisemi ve farklı iki olguda ise konjenital primer hipotiroidi belirlendi. Tümör işaretleyici- leri (korio-embriyonik antijen, β -human koryonik gonadotropin, feritin, α -fetoprotein) izlem sürecinde tüm olgularda normal sınırlar içindeydi. Karın ultrasonografisi ile hiçbir olguda kitle belirlenmedi.

Olguların tümünde karyotip analizi (HRBT), 5'inde ise uniparental disomi (UPD) ve H19 me- tilasyonu için moleküler testler yapıldı. Olgulardan birinde 11. kromozomun tümünü içeren, diğ- erinde ise 11p 15.5 bölgesinde mozaik paternal uniparental disomi gösterildi. Tanıda klinik bulguların yamsıra moleküler testlerin önemini ve izlemde klinik bulgularda oluşan değışiklik- leri değerlendirmek amacıyla BWS'li olgu serimiz literatürdeki olgularla karşılaştırılarak su- nulacaktır.

Anahtar kelimeler: Beckwith-Wiedemann sendromu, genomik imprinting, hipcrinsülinizm, hipotiroidi, tümör, uniparental disomi.

SUMMARY

Clinical and genetical genetic evaluation and follow-up of 8 patients with Beckwith-Wiede- mann syndrome. Beckwith Wiedemann syndrome (BWS) is a congenital overgrowth syndro- me with variable expression. The diagnostic approach of Beckwith-Wiedemann syndrome inc- ludes evaluation of a wide spectrum of clinical findings which often need to be supported by cytogenetic and molecular methods. In this study 8 patients (4 Female, 4 Male) with Beck- with-Wiedemann syndrome have been followed up for 16-48 months (mean 33 months). Mac- roglossia and ear lobe anomalies were present in all of the patients. Hemihypertrophy in 6, ab- dominal wall defects and increased birth weight in 5, gigantism in 4, cryptorchidism due to anorexia in 1 of 4 males and thorax deformity in 1 of the cases were present. Two patients had hyperinsulinemic hypoglycemia with an onset in the first day of life. Two other patients had congenital primary hypothyroidism. Tumor markers (chorioembryonic antigen, β -human chorionic gonadotropin, ferritin, α -feto protein) were within normal ranges during the follow up period. Serial ultraso-nographies at 6 monthly intervals did not reveal any abdominal mass in the patients.

Karyotype analysis (HRBT) was carried out in all. Molecular tests for uniparental disomy (UPD) and H19 methylation were performed in 5 of the patients. Of all the 5 patients analyzed, two patients exhibited decreased maternal allele with respect to paternal allele in 11p 15.5 re- gion, one in a single locus, the other in more than one loci spreading the whole ehromosome which proved partial and total mosaic paternal uniparental disomy respectively.

Here we report the importance of molecular tests and the clinical findings for the diagnosis, and the changes in clinical symptoms that have been observed during the follow-up period in our BWS cases. Our results are evaluated in view of the literature.

Key words: Beckwith-Wiedemann syndrome, genomic imprinting, hyperinsulinism, hypoth- yroidism, gigantism, neoplasia, uniparental disomy

Mecmuaya geldiği tarih: 03.07.2000

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Büyüme Gelişme ve Pediatrik En- dokrinoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Çapa, İs- tanbul

GİRİŞ

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) değişik yaşlarda farklı klinik bulgularla karşımıza çıkabilen konjenital aşırı büyüme sendromlarından biri olup, insidansı yaklaşık olarak 1/13700 olarak bildirilmektedir (12). Makroglossi, karın ön duvarı defekti, jiganizm üç major bulgusu olup, ek olarak bemihipertrofi, viseromegali, böbrek anomalileri, toraks deformitesi, yüzde nevus flammeus, kulak kepçesinde çizgilenme-çukurlanma, kardiak anomaliler, kalça çıkığı, kriptorşidi, hipospadias, klitoral hipertrofi, diafragma defektleri, neonatal hipoglisemi, mental retardasyon, inguinal herni, gastrointestinal anomaliler gibi farklı bulgular bu sendroma eşlik edebilmektedir (5,6,12). Tanı kriterlerinin kesin olarak belirlenememesi ve klinik bulguların çeşitliliği klinik tamda bazı güçlükler yaratmaktadır (13). Hipotiroidi, mukopolisakkaridozlar, Down sendromu, generalize gangliosidozis, lipodistrofi ve Sotos sendromu gibi bazı hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2).

BWS' li hastaların yaklaşık %7'sinde Wilms tümörü, hepatoblastom, nöroblastom, adrenokortikal karsinom gibi embriyonal tümörler yaşamın değişik evrelerinde ortaya çıkabilmektedir (6,12,13). BWS' li vakaların %13'ünde ise hemihipertrofi bulunmakta ve bunlarda tümör gelişme riskinin %40 olduğu bildirilmektedir (6).

BWS genetik olarak da heterojen bir hastalıktır. Değişken ekspresivite ile otozomal dominant kalıtım, 11p15 bölgesinde ardışık gen duplikasyonu, maternal genin kopyasının olmaması veya mutasyona uğraması ile oluşan genomik imprinting ve UPD ile imprinted gen mutasyonları etyolojiyi %30 civarında açıklamaktadır (2,6). Olguların çoğunun sporadik olmasına karşın %15'i ailevidir (12).

Olguların %3'ünde 11.kromozomun kısa kolunda, (11p15'de) paternal kaynaklı dupli-

kasyonlar veya maternal kaynaklı dengeli translokasyonlar gözlenirken, %20 oranında paternal uniparental disomi saptanmaktadır (8,12,14). 11.kromozomun kısa kolunda, 11p15 bölgesinde olan insuline benzer büyüme faktörü 2 (IGF-2) geni ve paternal olarak baskılanmış olan tümör gelişimini engellediği düşünülen H19 geninin yer aldığı gösterilmiştir. Birçok G1 siklin/Cdk-kompleksinin inhibitörü ve hücre proliferasyonunun negatif düzenleyicisi olan p57(KIP2) geninde yapılan farklı çalışmalarda %7-17 oranında mutasyon bulunmuştur (7,11,12,14). 11p15 bölgesinde paternal duplikasyon belirlenen BWS' li olgularda tümör gelişme riski çok yüksektir (8,9).

Bu çalışmada, BWS tanısı konan 8 hastanın klinik, sitogenetik ve moleküler bulguları ile, izlem sırasındaki değişiklikler, olası komplikasyonlar ve tedavi yaklaşımları sunulacaktır.

MATERYAL ve METOD

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğine 1995-1998 yılları arasında başvuran ve BWS tanısı alan 8 olgunun başvuru yaşları, nedenleri ile, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Olguların hepsinde tam kan sayımı, tam biokimyasal değerlendirme standart laboratuvar yöntemleri ile yapıldı. Tiroid hormonları, insülin, C-peptid, kortizol, büyüme hormonu, IGF-1, luteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), testosteron düzeyleri ile tümör işaretleyicileri, [α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin (HCG), ferritin ve karioembriyonik antijen (CEA)] radioimmünassay yöntemiyle ölçüldü. Kemik yaşı tayini için sol el bileği grafisi çektirildi ve Bayley-Pineau yöntemi ile değerlendirildi. Serebral, karın, testis, pelvik, dil ultrasonografisi yapıldı (Bir hastada ayrıca testis-pelvik manyetik rezonans görüntüleme yöntemi kullanıldı). Üç vakaya tiroid ultrasonografisi (USG) yapıldı.

Kardiak anomali açısından iki boyutlu ekokardiografi, gerekli durumlarda doppler ekokardiografi yapıldı.

Olguların tümü klinik bulguların izlemi açısından belirli aralıklarla (3-6 ay) muayene edildi. İzlem sırasında nöromotor gelişim (6 yaş ve altında Denver testi, 6 yaş üstü WISC yöntemi) ve tümör işaretleyicilerine bakıldı, karın USG'leri yinelenildi.

Kromozom analizi (HRBT);

Tüm hastalarda Fitohemaglutinin (PHA) ile uyarılmış lenfositlerde HRBT yöntemi ile karyotip tayini yapıldı.

Moleküler analiz ;

Moleküler çalışma için anne, baba ve çocuğun periferik lenfositlerinden standart yöntemlerle elde edilen DNA örnekleri uniparental disomi (UPD) ve H19 geni metilasyonu çalışmaları için, Zürih Üniversitesi, Tıbbi Genetik Enstitüsüne gönderildi. Bu merkezde 11p15 bölgesine özgün 12 mikrosatellit işaretleyici ile parental allellerin yoğunluğu değerlendirildi ve H19 geninin metilasyonuna bakıldı.

BULGULAR

Öykü

Hastaların 4'ü kız, 4'ü erkekti ve başvuru sırasındaki bulguları Tablo 1'de görülmektedir. Başvuru yaşları 1 ay-6.3 yıl arasında değişmektedir (ortalama 1.33 yıl). Tüm olguların başvuru nedeni dil büyüklüğü idi. Olguların beşinde iri doğum öyküsü mevcuttu. 3,5,6 ve 7.olgular yenidoğan döneminde etyolojisi belirlenemeyen hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi almıştı. Olgu 2'de antenatal dönemde ultrasonografi ile omfalosel ve polihidramnios saptanmıştı. Olgu 5 ve 8'de yenidoğan döneminde geçici hiperinsülinizme bağlı hipoglisemi öyküsü vardı. Ol-

gu 5'te doğduğu gün kan şekeri 37 mg/dl'ye, olgu 8'de 20 mg/dl'ye kadar düşmüştü. Olgu 8'e ise hipoglisemi nedeniyle 2 hafta boyunca 8-10 mg/kg/dk glukoz perfüzyonu almısına karşın, insülin düzeyinin yüksek olması nedeniyle, kalsiyum kanal blokleri (nifedipin) eklendi ve glukoz perfüzyonu azaltılarak kesildi. Birinci ayın sonunda ise ek tedaviye gerek kalmadan, normale döndü.

İki olgu omfalosel nedeniyle yenidoğan döneminde ameliyat edildi. Olgu 6'da yenidoğan döneminde patent duktus arteriosus (PDA) belirlendi ve 2 yaşında PDA'sı (coil embolizasyon yöntemi ile) kapatıldı. Olguların tümünde makroglossi, kulak lobunda enine çizgilenme ve kulak lobu arkasında zimba deliği şeklinde çukurlanmalar mevcuttu.

Laboratuvar Bulguları

Hastaların tümünde tam kan sayımı, üre, kreatinin, elektrolit, transaminaz, total protein, albumin düzeyleri ve tümör göstergeleri normal sınırlar içinde bulundu.

Olgu 5 ve 8'de neonatal dönemde hipoglisemi ortaya çıktı. Olgu 5'in kan şekeri 37 mg/dl iken serum insülin düzeyi 13 mu/ml, olgu 8'in kan şekeri 26 mg/dl iken insülin düzeyi 25.5 mu/ml bulundu. Kan şekeri düşük olmasına karşın iki olguda da insülin düzeyi yüksekti. Hipoglisemi sırasında bakılan kortizol ve büyüme hormonu düzeyleri normal sınırlardaydı.

İki olgunun (6 ve 7'nin) tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içinde olmasına rağmen tirootropin (TSH) düzeyleri yüksek [olgu 6: TSH:31.8 (0.35-5.5 mu/ml), olgu 7:19.33 (0.35-5.5 mu/ml)] bulundu. Sonuçlar kompanse primer hipotiroidi ile uyumlu idi. Her iki olgunun tiroid USG'de tiroid dokusu hipoplazik bulundu. Her ikisinde L-tiroksin replasmanı (100 µg/m²/gün) başlandı ve izlenmeye alındı. Diğer hastaların tiroid hormon, kortizol ve insülin düzeyleri normal sınırlar içindeydi.

Tablo 1. BWS olgularının klinik bulguları (n:8)

Olgu	1 (SK)	2 (İEH)	3 (ÖEE)	4 (UG)	5 (DU)	6 (CG) 2.2	7 (EK)	8 (ÖŞ)
Yaş Cins	4 ay K	6.3 yıl E	3 ay K	1.1 yıl E	2 ay K	2.16 yıl E	3 ay K	1 ay E
Gestasyon yaşı (hafta) / doğum şekli	40 (NSD)	40 (Sezeryan)	37 (Sezeryan)	38-40 (NSD)	36 (NSD)	40 (NSD)	29 (NSD)	37 (sezeryan)
Doğum tartısı (gr)	4350 (97p)	5800 (>97p)	2600 (50-75p)	4500 (>97p)	3350 (90-97p)	2450 (3p)	1900 (>90p)	2350 (10p)
Tartı (kg)	6.250 (75-90.p)	31.2 (>97p)	6.400 (25-50p)	10.1 (50-75p)	5.8 (90p)	11 (10p)	3.750 (75-90p)	3100 (3p)
Boy (cm)	60 (25-50p)	132.8 (>97p)	58.5 (75-90p)	78.5 (50-75p)	58 (75p)	80 (<3p)	49 (50p)	48.3 (3p)
Baş çevresi (cm)	40 (25-50p)	53.6 (90-97)	38.7 (25-50p)	45.5 (50p)	38.8 (97p)	46 (<3p)	35.9 (50p)	33 (<3p)
Makroglossi	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Karn ön Duvarı defekti: Umbilikal herni Omfalosele	(-)/(+)	(-)/(+) opere	(+)(-)	(-)(-)	(+)(-)	(-)(-)	(-)/(+) opere	(-)(-)
Toraks deformitesi	(-)	Pektus (+) karinatum	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hemihipertrofi	(+) Sağ minimal	(-)	(+) Sol belirgin	(-)	(+) sağ	(+) sağ	(+) sağ	(+) sağ
Hepatomegali	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Splenomegali	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Renal anomali	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Nevus flammeus (yüzde)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Kriptorşidi		(+)		(-)		(-)		(-)
İnguinal herni	(-)	(+) Sağ (opere)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Kulak keçesinde çizgilenme- çukurlanma	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Kardiak anomali	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) PDA	(-)	(-)
Hipoglisemi (yenidoğan döneminde)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)

Hastaların hiçbirinde karın ve pelvik USG'de kitle görülmedi. Olgular 1 ve 3'de hem fizik muayenede, hem de karın ultrasonografik incelemesinde hepatomegali saptandı. Olguların tümünde US incelemesinde dilde kas hipertrofisi gözlemlendi. Kriptorşidi belirlenen olgu 2'nin hem ultrasonografik hem de manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile testisleri gösterilemedi. LH (4 mIU/ml) ve FSH (1 mIU/ml) normal sınırlar içindeydi. Kısa süreli HCG testinde bazal testesteron 0.1 ng/ml, uyarı sonrası yanıtı 2.1 ng/ml bulundu. İnguinal ekplorasyonda her iki testisin atrofik olduğu gözlenerek, bilateral orşiektomi uygulandı. Histolojik incelemede yalnızca duktus deferense ait olduğu düşünülen yapılar görüldü.

Sitogenetik ve Moleküler Analizler

HRBT ile yapılan sitogenetik incelemede 11p15.5 bölgesinde duplikasyon veya translokasyon saptanmadı. Beş olguda tamamlanan moleküler çalışma sonucunda, olgu 1'de tüm 11.kromozom boyunca, olgu 2'de ise 11p15.5 bölgesinde maternal allel, paternalden daha soluk bulunarak mozaik paternal disomi gösterildi. Olgular 1, 11 kromozomun tümünün mozaik paternal izodizomisinin gösterildiği ilk vakadır (4). Moleküler testleri tamamlanan diğer üç olguda UPD lehine bulgu saptanmadı. H 19 metilasyonunda patoloji belirlenmedi.

İzlem

1.ve 6. olgular 46 ay, 2 nolu olgu 48 ay, 3 nolu olgu 30 ay, 4 nolu olgu 39 ay, 5 nolu olgu 26 ay, 7 nolu olgu 13 ay, 8 nolu olgu 16 ay süre ile izlendi.

Vakaların izlem süreleri 16-48 ay (ortalama 33 ay) arasında değişmektedir .

Karın içi tümör gelişimi riski açısından tümör göstergeleri ve karın USG ile izlenen olguların hiç birinde patoloji saptanmadı. Olgular 1 ve 4 dışındakilerde makroglossi solu-

num ve beslenme güçlüğüne yol açmadı. Tüm hastalarda yaşla göreceli olarak makroglossi geriledi. Olgular 1'de beslenme güçlüğüne yol açtığı için 2.5 yaşta , olgu 4'te ise lenfangiom belirlendiği için 1 yaş civarında hemiglossektomi uygulandı.

Primer konjenital hipotiroidi tanısı ile izlenen ve L-tiroksin alan 2 olgunun izlemleri halen sürmektedir.

Olguların tümünde büyüme hızı normal sınırlar içinde seyretmektedir. Kriptorşidiye bağlı testis atrofisi geliştiği düşünülen ve orşiektomi yapılan olgu 2'ye puberte civarında testesteron replasman planlandı. Olguların hiçbirinde nöromotor gelişim geriliği ve/veya mental retardasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

BWS aşırı büyüme sendromlarından olup, kesin tam kriterleri belirlenmemiş, sitogenetik ve moleküler tanı testleri ile olguların ancak %25'inde klinik tanının kesinleştirilebileceği bir hastalıktır. Olgularımızın hepsinde makroglossi, kulak lobunda enine çizgilenme, kulak kepçesi arkasında zımba deliği şeklinde çukurlanmalar mevcuttu. Bu bulgulara hemihipertrofi (n:6/8) %75, karın ön duvarı defekti (n:5/8) %62.5, iri doğum öyküsü (n:5/8) %62.5, jigantizm (n:4/8) %50, kriporşidi (n:1/4) %25, göğüs deformitesi (n:1/8) %12.5, PDA (n:1/8) %12.5 oranında eşlik etmekteydi. Weng ve arkadaşlarının 15 olguluk serilerinde BWS' de makroglossinin %93 , kulak kepçesindeki çizgilenmelerin %57, karm duvarı defektinin %93, iri doğumun %87, hemihipertrofinin ise %47 oranında gözlemlendiği bildirilmiştir (10). Elliot ve arkadaşları 74 BWS'li olgu serisinde 3 major veya 2 majöre eşlik eden minör anomalilerin varlığını klinik tanı kriteri olarak kabul etmiştir. Üç major bulgu makroglossi, iri doğum öyküsü / jigantizm ve karm duvarı defektleridir. Bu grupta makroglossi %97, aşırı büyüme %88, karın duvarı defekti ise

%80 oranında gözlenmiştir. Aynı grupta hipoglisemi olguların %63'ünde konjenital kalp anomalisi %7'sinde ve tümörler %4'ünde belirlenmiştir (5).

Yenidoğan döneminde iki olguda hiperinsulinemik hipoglisemi saptandı ve 1 aylık iken düzeldi. Literatürde olguların %30'una semptomatik hipogliseminin eşlik ettiği ve medikal tedavi ile ilk 4 ay içinde spontan düzelme olduğu bildirilmektedir (6).

BWS klinik bulguların çeşitliliği yanında genetik olarak da çok heterojen bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %85'i sporadik, %15'i ailevidir (11,12). Otosomal dominant olarak kalıtılan BWS olgularının %50-60'ı anneden, %30-40'ı ise babadan geçmektedir (6). BWS'den sorumlu bölge 11p15 kromozom bölgesine haritalanmıştır. 11p duplikasyonu olgularında etkilenen kromozomun paternal orijinli olduğu belirlenmiştir. 11.kromozomun inversiyonu ve dengeli translokasyonu saptanan olgularda ise kromozom değişikliğinin maternal kromozomda gözlenmesi genomik imprinting olduğunu düşündürmüştür (1,9,11,12). 11p15 bölgesinde yer alan IGF-2 paternal allelde, ekspresyonu embriyonal tümör hücre serisinin supresyonuna neden olan H19 geni ise maternal allelde ekspresyondadır. Maternal H19 geninin inaktifleşmesinin Wilms tümörü, adrenokortikal karsinom, hepatosellüler karsinom gibi tümörlerin gelişme riskinin artmasına yol açtığı ileri sürülmektedir (12,15,16). 11p duplikasyonlu olgularda IGF-2'nin paternal ekspresyona olduğu ve dozu arttığı için tümör riskinin arttığı bildirilmektedir (11,16). Bazı olgularda IGF-2'nin hipermetilasyonu gösterilmiştir (11). Farklı araştırmacıların yürüttüğü çalışmalarda BWS olgularının yaklaşık %20'sinde 11p15.5'de mozaik paternal uniparental disomi olduğu gösterilmiştir (4,8,12).

Olgularımızın 5'inde sitogenetik ve moleküler çalışma tamamlanabilmiş ve ikisinde paternal uniparental disomi gösterilmiştir. Olgu sayımız kısıtlı olmasına rağmen, 2 olguda

UPD saptanması literatürdeki %20'lik oran ile uyumludur. Hatada ve arkadaşları uniparental disomiden etkilenen bölgede bulunan p57^{KIP2} geninde, 15 BWS olgusundan 2'sinde mutasyon belirlemişlerdir (7). Mutasyon belirlenen olgulardan biri ailevi olup anne ve kız kardeşinde de p57^{KIP2} geninde aynı mutasyon saptanmıştır (7). Uniparental disomi (UPD)'li BWS olgularında moleküler defektin yeri ile ekspresivitesi ve fenotip arasında ilişki bulunduğu bildirilmektedir. Fenotipteki farklılıklar IGF-2 gen ekspresyonundaki farklılıklar ile ilgili olabilir. Hemihipertrofi, dokularda aşırı büyüme ve tümör hücresi gelişiminden IGF-2 geninin sorumlu olduğu düşünülmektedir (4,12,16).

Slatter ve arkadaşlarının 32 olguluk serilerinde UPD belirlenen 9 olgunun 6'sında hemihipertrofi mevcut iken, hiç birinde omfalosel yoktu. UPD bulunmayan 23 olgunun 13'ünde omfalosel, birinde hemihipertrofi vardı (12). BWS'li olguların tümünde tümör gelişme riski %7.5 olarak bildirilirken (4), UPD'li olgularda Wihns tümörü gelişme riskinin %40-50'ye kadar çıktığı bildirilmiştir (12). UPD saptanmayan bir olguda 1 yaş civarında dilde lenfangioma olduğu belirlendi. Bu çocuğa hem beslenme ve solunum güçlüğü, hem de dilde kitle nedeniyle hemiglossektomi uygulandı. BWS'li olgularda tümör gelişimi genellikle süt çocuğu ve erken çocukluk döneminde gözlenmesine rağmen (3), daha ileri yaşlarda da ortaya çıkabildiğinden olguların periyodik karın ultrasonografisi ve tümör göstergeleri ile izlenmesi önerilmektedir (4,15).

İki olguda total T4 ve serbest T4 düşük, TSH yüksekti, ultrasonografik olarak tiroid dokusu hipoplazikti. Ayırıcı tanıda yer alan hipotiroidinin aynı zamanda BWS'ye eşlik ettiği bildirilmektedir. Ayrıca tiroksin bağlayıcı globulin eksikliği ve buna bağlı total T4 düşüklüğü de bildirilmektedir (2).

Bilateral testis dokusu ele gelmeyen ve görülmeyen bir olguda kısa süreli HCG

testinde testosteron yanıtı alınması üzerine inguinal eksplorasyonda, testislerin atrofik olduğu belirlenerek orşiektomi yapıldı. Puberte döneminde testosteron yerine koyma tedavisi planlandı. BWS olgularında kriptorşidi, anorşi ve buna bağlı olarak ileri yaşlarda primer gonadal yetersizlik ve infertilitenin eşlik ettiği bildirilmektedir (5,9).

Makroglossi beslenme, solunum ve konuşma bozukluğuna yol açıyorsa 2-3 yaş civarında parsiyel glossektomi önerilmektedir. Olguların yarısına cerrahi girişim gerekmektedir (5,9). Çocuk büyürken yüz kemiklerinin göreceli olarak daha fazla büyümesi, dil büyüklüğünün gerilemesine neden olmaktadır (9). Spontan olarak dil küçülmezse ve cerrahi girişim uygulanmazsa prognatizm ve diş gelişiminde bozukluklara yol açabilmektedir. Olgularımızdan birine lenfanjiom, diğerine ise makroglossinin gerilememesi ve beslenme ile solunum güçlüğü yaratması nedeniyle hemiglossektomi uygulandı.

BWS klinik tanısı yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde daha kolay konulmasına rağmen, olgular büyüdükçe somatik bulgular belirsizleşmekte ve tam koymak zorlaşmaktadır. İzlemede somatik gelişme ve tümör markerları ile olası tümör riski açısından değerlendirme önemlidir. Kesin tanı konulabilen BWS olguları günümüzde %25 ile sınırlı olduğundan, olgular ileri yaşlara kadar izlenmeli ve olası fenotip-genotip ilişkisini irdelleyen çalışmalar izlemi de içeren şekilde planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Andrews MW, Amparo EG: Wilms tumor in a patient with Beckwith-Wiedemann Syndrome: Onset detected with 3-month serial sonography. *AJR* 160:139 (1993).
2. Cohen MM, Gorlin RJ, Feingold M, ten Bonsel RW: The Beckwith Wiedemann syndrome. *Am J Dis Child* 122: 515 (1971).

3. De Baun MR, Tucker MA: Risk of cancer during the first four years of life in children from the Beckwith - Wiedemann syndrome registry. *J Pediatr* 132: 398 (1998).
4. Dutly F, Baumer A, Kayserili H, Yüksel-Apak M, Zerova T, Hcbisch G, Schinzel A: Seven cases of Wiedemann - Beckwith syndrome, including the first reported case of mosaic paternal isodisomy along the whole chromosome 11. *Am J Med-Genet* 79: 347 (1998).
5. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple I.K, Maher ER: Clinical features and natural history of Beckwith - Wiedemann syndrome. *Clin Genet* 46:168-174 (1994).
6. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS: Syndromes of the Head and Neck, Oxford, 3.baskı (1990), sayfa : 323.
7. Hatada I, Nabetani A, Morisaki H, Xin Z, Ohishi S, Tonoki H, Niikawa N, Inoue M, Komoto Y, Okada A, Steisher E, Ohashi H, Fukushima Y, Nakayama M, Mukai T: New p57KIP2 mutations in Beckwith - Wiedemann syndrome. *Hum Genet* 100: 681 (1997).
8. Henry I, Bonaiti-Pellie C, Chehensse V, Beldjord C, Schwartz C, Utermann G, Juien C: Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature* 351: 665 (1991).
9. Hunter AGW, Allanson JE: Follow-up study patients with Wiedemann - Beckwith Syndrome with emphasis on the change in facial appearance over time. *Am J Med Genet* 51: 102 (1994).
10. Lubinsky M, Herrmann J, Kosseff AL, Opitz J: Autosomal -dominant sex dependent transmission of the Wiedemann-Beckwith syndrome. *The Lancet* ii: 932 (1974).
11. Mannens M, Hoovers JM, Redeker E, Verjaal M, Feinberg AP, Little P, Boavida M, Coad N, Steenman M, Blik J, Niikawa N, Tonoki H, Nakamura Y, de Boer EG, Slater RM, John R, Cowell JK, Juien C, Henry I, Tommerup N, Weksberg R, Pueschel SM, Leschot NJ, Westerweld A: Parental imprinting of human chromosome region 11p15.3-pter involved in the Beckwith - Wiedemann syndrome and various human neoplasia. *Eur J Hum Genet* 2:3 (1994).
12. Slatter RE, Elliott M, Welham K, Carrera M, Schofield PN, Barton DE, Maher ER: Mosaic uniparental disomy in Beckwith - Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 31: 749 (1994).
13. Sotelo-Avila C, Gonzalez -Crussi F, Fowler JW: Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: Their oncogenic potential. *J Pediatr* 96:47 (1980).
14. Weksberg R. Wiedemann - Beckwith syndrome: Genomic imprinting revisited. *Am J Med Genet* 52: 235 (1994).
15. Weng YE, Moeschler JB, Graham JM: Longitudinal observations on 15 children with Wiedemann - Beckwith Syndrome. *Am J Med Genet* 56: 366 (1995).
16. Witte DP, Bove KE: Beckwith - Wiedemann syndrome and the insulin-like growth factor-II gene. Does the genotype explain the phenotype ? *Am J Pathol* 145:762 (1994).