

Beckwith-Wiedemann sendromu

Burçak Bilgin^{1,*}, Gülen Eda Ütine²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Doçenti

*İletişim: drburcakbilgin@gmail.com

SUMMARY: Bilgin B, Ütine GE. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Beckwith-Wiedemann syndrome. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2014; 57: 123-134.

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is one of the most common overgrowth syndromes. Cancer predisposition is an important feature of this clinically heterogeneous syndrome. Patients may have fetal and early childhood overgrowth, hemihyperplasia, macroglossia, facial dysmorphic features, abdominal wall defects, visceromegaly, and anomalies of the heart and kidneys. The molecular pathology in BWS is based on many genetic and epigenetic alterations, affecting expression of imprinted growth-regulating genes localized on chromosome 11p15.5. Various previous investigations have shown that the heterogeneous molecular etiology may contribute to clinical variability, and genotype-phenotype correlation exists in BWS, like polyhydramnios, large placenta, prematurity, conception with assisted reproductive techniques, large birth weight, neonatal hypoglycemia, macrosomia, anterior abdominal wall defects, macroglossia, facial characteristics, facial nevus flammeus/hemangioma, anterior ear lobe creases, posterior helical pits, hemihyperplasia, nephromegaly, visceromegaly, embryonal tumors, abdominorenal ultrasonographic findings, hypocalcemia, hypoglycemia, hypercholesterolemia, hypothyroidism, hypercalciuria, and nephrocalcinosis. All patients clinically suggestive of BWS should be followed with a multidisciplinary approach for all possible manifestations of the disorder.

Key words: Beckwith-Wiedemann syndrome, genotype and phenotype correlation, hemihyperplasia, Wilms tumor, uniparental disomy.

ÖZET: Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) en yaygın aşırı büyüme sendromlarından biridir. Klinik değişkenlik gösterebilen bu sendromun tanınması, özellikle kansere yatkınlık oluşturması nedeniyle önem taşır. Hastalarda fetal dönem ve çocukluk yıllarında aşırı büyüme, hemihiperplazi, makroglossi, fasiyal dismorfik özellikler, abdominal duvar defektleri, viseromegali, renal/kardiyak anomaliler saptanabilir. BWS'nin moleküler temeli, kromozom 11p15.5'de lokalize imprinted büyüme düzenleyici genlerin ekspresyonunu etkileyen birçok genetik ve epigenetik değişikliğe dayanır. BWS'deki klinik gidiş değişkenliğinin moleküler etiolojinin heterojenitesiyle ilişkili olabileceği düşünülerek birçok çalışmada genotip-fenotip ilişkisi kurulmaya çalışılmış, hastalarda polihidramniyoz, büyük plasenta, prematürite, yardımcı üreme teknikleri ile doğum öyküsü, büyük doğum ağırlığı, neonatal hipoglisemi, makrozomi, karın ön duvarı defektleri, makroglossi, karakteristik yüz görünümü, fasiyal nevus flammöz/hemanjiyom, kulak memesi önünde çizgilenme, kulak kepçesi arkasında "pit", hemihiperplazi, nefromegali, viseromegali, embriyonel tümörler, hipokalsemi, hipoglisemi, hiperkolesterolemi, hipotiroidi, hiperkalsüri ve nefrokalsinosis gibi moleküler temele bağlı fenotipik farklılıklar bildirilmiştir. BWS'nin fenotipik ve moleküler olarak çok heterojen bir hastalık olması nedeniyle, hastaların olası tüm klinik bulgular yönünden yakın ve multidisipliner izlemi sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Beckwith-Wiedemann sendromu, genotip-fenotip korelasyonu, hemihiperplazi, Wilms tümörü, uniparental dizomi.

Beckwith-Wiedemann sendromu (MIM #130650) en iyi bilinen ve en yaygın aşırı büyüme sendromlarından biridir.^{1,2} Sendrom ilk olarak 1963'te Beckwith tarafından makroglossi, omfalosel, adrenal kortekste sitomegali, renal medüller displazi, hiperplastik viseromegali gibi bulguları olan üç vakada tanımlanmıştır.³ Daha sonra 1964'de Wiedemann bu bulgulara ek olarak diyafram defekti de bulunan üç kardeşte bu sendromu tanımlamıştır.⁴ Sendromun makroglossi-omfalosel sendromu, Beckwith sendromu, eksomfalos-makroglossi-gigantizm (EMG) sendromu, Wiedemann-Beckwith sendromu gibi isimlerinin yanında, günümüzde literatürde en yaygın olarak kullanılan ismi BWS'dir.⁵⁻⁹

BWS makrozomi, makroglossi, abdominal duvar defektleri, viseromegali, hemihiperplazi, embriyonel tümörler, neonatal hipoglisemi, kulak anomalileri, adrenokortikal sitomegali, renal anomaliler ile karakterize genetik bir hastalıktır.¹⁰ Beckwith ve Wiedemann tarafından bildirilen hastalardan sonra hastalığın klinik triadı EMG (eksomfalos-omfalosel, makroglossi ve gigantizm-makrozomi) olarak tanımlanmış olsa da, klinik bulgular çeşitli moleküler mekanizmalar, somatik mozaizm ve henüz iyi bilinmeyen nedenlerle çok değişken olabilmektedir.¹⁰

BWS'nin insidansı yaklaşık 13.700 canlı doğumda birdir.⁸⁻¹¹ Ancak klinik prezentasyonun heterojen olması, özellikle adolesan dönemde hafif fenotipik özellikleri olan hastaların tanı almaması nedeniyle gerçek insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir.¹²⁻¹⁴ Tüm ırklarda görülebilir, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta rastlanır.¹⁵ Hastalık, hastaların çoğunda (%85) sporadik, az bir kısmında (%15) ise ailevidir.^{13,14-16}

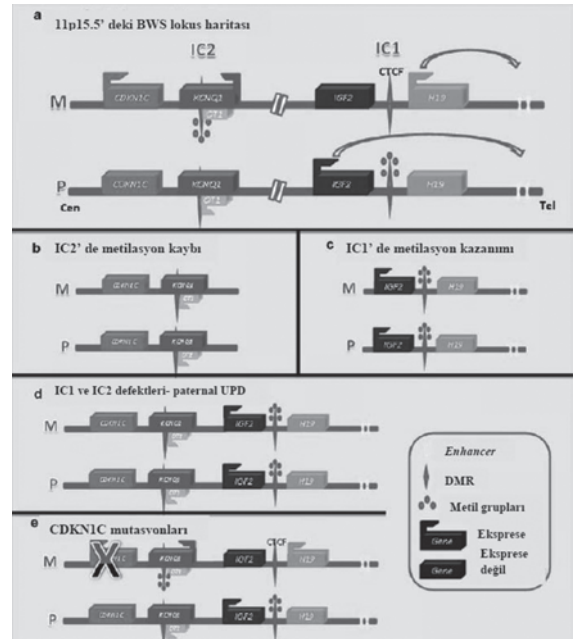
Moleküler patoloji

BWS'nin moleküler temeli, kromozom 11p15.5'de lokalize *imprinted* büyüme düzenleyici genlerin ekspresyonunu etkileyen birçok genetik ve epigenetik değişikliğe dayanır.¹³ Bu değişiklikler hastaların %80'inden sorumlu tutulmaktadır.¹⁷

Kromozom 11p15.5 insan büyümesinde kritik düzenleyici göreve sahip iki *imprinted* gen kümesi içerir ve bu kümeler *imprinting* merkezler tarafından kontrol edilirler. Bu merkezler farklılaşarak metillenen bölgeler (*differentially*

methylated region; DMR) de denir. Bu iki *imprinted* gen kümesi IC1 (DMR1) tarafından kontrol edilen *IGF2/H19 domaini* ve IC2 (DMR2) tarafından kontrol edilen *CDKN1C/KCNQ1OT1/KCNQ1 domaini*dir. BWS'nin altında yatan moleküler mekanizmaların anlaşılabilmesi için önce bu bölgelerin farklılaşarak oluşmuş normal ekspresyon profillerinin anlaşılması gerekir (Şekil 1).

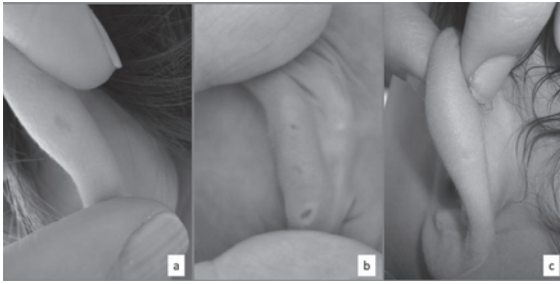
Kromozom 11p15.5 bölgesinde telomerik/distal yerleşimli olan ve IC1 (DMR1) tarafından kontrol edilen *domain 1*'de, *imprinted* genler olan insülin benzeri büyüme faktörü (*insulin-like growth factor 2*; *IGF2*) ve *H19* bulunur. *IGF2* sadece paternal ekspresyonu olan bir fetal büyüme faktörüdür. Fetal ve erken çocukluk dönemindeki fazla ekspresyonu ile aşırı büyümeye neden olması ve sporadik tümörlerin büyük çoğunluğu ile ilişkisi, BWS patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.¹⁸⁻²⁰ *H19* sadece maternal ekspresyonu olan ve protein kodlamayan bir RNA'dır. Maternal eksprese edilen *H19* geni ürünü tümör baskılayıcı olarak görev yapar.²¹ Normal koşullarda büyümenin sınırlandırılmasıyla ilişkili olduğu ve fazla ekspresyonunda ise ciddi prenatal/postnatal büyüme geriliğine yol açan Silver Russell sendromu ile sonuçlandığı gösterilmiştir.^{22,23}



Şekil 1. BWS'nin moleküler temeli gösteren diyagram (10 no'lu kaynaktan alınmıştır).



Şekil 2. Kulak memesinin önünde oluşan çizgilenmeler (crease).



Şekil 3. Kulak kepçesinin arkasında yer alan zimba deliği büyüklüğündeki "pit"ler.

DMR1, *H19* geninin 2 kb yukarisındadır, *H19* ve *IGF2* genlerinin *imprinted* ekspresyonunu düzenler. Maternal kromozomda IC1 metile değildir, böylelikle bir transkripsiyon faktörü olan ve bir yalıtkan gibi işlev gören CTCF proteininin bu bölgeye bağlanması mümkün olur (Şekil 1a). Bu koşulda *H19* transkripsiyonu başlar. Paternal kromozomda ise IC1 bölgesinin metilasyonu, CTCF proteinin bağlanmasını engeller ve *IGF2* eksprese olurken *H19* sessiz kalır (Şekil 1a).²⁴

Kromozom 11p15.5'te sentromerik/proksimal yerleşimli olan ve IC2 (DMR2) tarafından kontrol edilen *domain 2*'de ise *imprinted* genler *KCNQ1OT1*, *KCNQ1* ve *CDKN1C* bulunur. *KCNQ1OT1* (*KCNQ1-overlapping transcript 1*; *KCNQ1OT1*) paternal eksprese edilen ancak protein kodlamayan bir transkripsiyon faktörüdür. *KCNQ1OT1*'in 5' ucu, *domain 2* için IC2 gibi fonksiyon görür. İkinci *domain*deki maternal eksprese edilen *imprinted* genler olan *CDKN1C* ve *KCNQ1* genlerinin ekspresyonlarını düzenler.²⁵⁻²⁷ *KCNQ1* (*potassium channel, voltage-gated, KQT-like subfamily, member 1*) birçok dokuda maternal olarak eksprese edilen bir genidir.²⁸ *KCNQ1* geni ürünleri potasyum kanalının

bir parçasıdır ve mutasyonlarında kardiyak aritmi sendromları ve tümörler görülebilir.²⁹⁻³¹ *CDKN1C* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1C*) maternal eksprese olan bir genidir, siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p57^{KIP2} proteinini kodlar. Hem tümör baskılayıcı olarak görev yapar, hem de hücre proliferasyonunu negatif olarak düzenler.^{32,33}

Normal durumda, ikinci *domain*de maternal allel metiledir ve *KCNQ1OT1* sessizdir (Şekil 1a). Bu sayede hücre çoğalması üzerine negatif etkisi olan ve tümör baskılayıcı görevi olan *CDKN1C* ve *KCNQ1* eksprese olabilir. Paternal allel ise metile değildir ve *KCNQ1OT1* ekspresyonu nedeniyle *CDKN1C* ve *KCNQ1* sessizdir.

Kromozom 11p15.5 üzerindeki bu *imprinted domain*lerin normal işlevleri karmaşık olduğundan, değişik mekanizmalarla işlev bozulduğunda BWS ortaya çıkabilmektedir. BWS'nin en sık görülen moleküler değişiklikte, ikinci *domain*de maternal kopyanın metilasyonunun kaybı nedeniyle normalde maternal allelde sessiz olan *KCNQ1OT1* eksprese olur ve *CDKN1C* ve *KCNQ1*'in maternal ekspresyonunun kaybı gerçekleşir (Şekil 1b). Bu durum BWS'li hastaların %50-60'ında görülür.

BWS'li hastaların %20'sinde 11p15.5 bölgesindeki *imprinted* gen kümelerinde paternal uniparental dizomi (UPD) bulunur. Bu hastalarda kromozom 11p15.5 için iki kopya paternal allel bulunurken bu bölge için maternal allelin katkısı yoktur. Yani paternal UPD nedeniyle her iki *domain*de biallelik paternal ekspresyon profili oluşur (Şekil 1d). Dolayısıyla paternal eksprese olan büyüme düzenleyici genlerin (örn. *IGF2*) ekspresyonu artarken, maternal eksprese olan büyüme baskılayıcı genlerin (örn. *H19*) ekspresyon kaybı olur. UPD postzigotik bir olaydır, UPD'li BWS hastalarının hepsi somatik mozaizm gösterir.

CDKN1C geni hem tümör supresör genidir, hem de hücre proliferasyonu üzerine negatif etkileri vardır. Normalde sadece maternal allelden eksprese olduğu için, maternal *CDKN1C*'nin mutasyonunda, ekspresyonda biallelik kayıp meydana gelir (Şekil 1e). Bu gendeki mutasyon BWS'li hastaların %5-10'unda görülürken, bu oran ailevi BWS vakalarında ise %40'a kadar çıkmaktadır. Bir diğer mekanizmada BWS'li hastalarda birinci *domain*in maternal kopyadaki hatalı olarak artmış metilasyonu nedeniyle, maternal allelden de *IGF2* eksprese olur, *H19*

ise susturulur. Yani fetal ve erken çocukluk döneminde aşırı büyümeyle ve sporadik tümörlerle yakın ilişkili olan *IGF2*'nin biallelik ekspresyonu oluşur (Şekil 1c). Hastaların %2-7'si bu mekanizma nedeniyle etkilenir.

BWS'li hastaların %1'inden azında, paternal 11p15 duplikasyonu nedeniyle bir maternal kopyaya karşılık iki kopya paternal ekspresyon profili gösteren *imprinted domain* oluşur. BWS'li hastaların %1'inden azında 11p15 bölgesini ilgilendiren maternal sitogenetik anomaliler sorumludur. Bunlar maternal kromozomu etkileyen translokasyonlar ve/veya inversiyonlardır. Bu değişiklikler genellikle *KCNQ1OT1* geninde bozukluklara neden olur.

Otozomal dominant olarak anneden aktarılan veya *de novo* ortaya çıkan bu değişiklikler nedeniyle maternal ekspresyonun kaybı gelişir.

Hastaların yaklaşık %13-15'inde BWS'nin moleküler etiyojisi belirlenememiştir. Bunlar henüz moleküler yöntemlerle gösterilememiş ya da somatik mozaizme bağlı mekanizmalarla oluşmuş olabilir. Henüz bilinmeyen başka genlerde mutasyonlar da olabilir.

Klinik bulgular

Büyüme: BWS'den etkilenmiş hastalarda fetal yaşamın son yarısından başlayan ve yaşamlarının ilk yıllarını kapsayacak şekilde devam eden aşırı hızlı bir büyüme görülür. Anormal büyüme

Tablo I. BWS'de epigenotip-fenotip ilişkisi.¹⁰

Klinik özellikler	Moleküler etiyojisi
Hemihiperplazi	UPD (en sık) IC1'de metilasyon kazanımı (az sıklıkta) IC2'de metilasyon kaybı (daha az sıklıkta)
Pozitif aile hikayesi	<i>CDKN1C</i> mutasyonu IC1'de mikrodeleksyon IC2'de mikroduplikasyon (nadiren) 11p15 translokasyonları/inversiyonları 11p15 duplikasyonu
Yarı damak	<i>CDKN1C</i> mutasyonu
Omfalosele	<i>CDKN1C</i> mutasyonu IC2'de metilasyon kaybı
Neoplazi	
Wilms tümörü (tümör riski yüksek %25)	UPD
Hepatoblastom	IC1'de metilasyon kazanımı
Hepatoblastom/diğerleri (tümör riski daha az %5)	IC2'de metilasyon kaybı
Wilms tümörü dışı	
Sadece nöroblastom (tümör riski az %5)	<i>CDKN1C</i> mutasyonu
Gelişimsel gerilik	11p15 duplikasyonu (sitogenetik olarak gösterilebilen)
Ciddi BWS fenotipi	UPD
Monozigotik ikizlerde	
Kız ve diskordans	IC2'de metilasyon kaybı
Erkek ve diskordans veya konkordans	UPD IC1'de metilasyon kazanımı IC2'de metilasyon kaybı
Subfertilite sonrası BWS +/- ART	IC2'de metilasyon kaybı

Tablo II. BWS'de majör ve minör klinik bulgular. ⁴⁵**Majör bulgular**

- Abdominal duvar defekti: omfalosel veya umbilikal herni
- Makroglossi
- Makrozomi (ağırlığın ve boyun 97. persentilin üzerinde olması)
- Kulak memesinin önünde oluşan çizgilenmeler ve/veya kulak kepeçesinin arkasında yer alan zımba deliği büyüklüğündeki "pit"ler (bilateral veya unilateral)
- İntraabdominal organların viseromegalisi; karaciğer, böbrek(ler), dalak, pankreas ve adrenal bezler gibi
- Çocukluk çağı embriyonel kanserleri
- Hemihiperplazi
- Adrenal fetal kortekste sitomegali, genellikle diffüz ve bilateral (patognomonik)
- Renal anormallikler; medüller displazi, medüller sünger böbrek
- Aile öyküsü
- Yarık damak

Minör bulgular

- Gebelik ile ilgili bulgular; polihidramniyoz, büyük plasenta, plasental mezenkimal displazi, uzun ve kalın umbilikal kord
- Neonatal hipoglisemi
- Nevus flammöz
- Kardiyomegali/yapısal kardiyak anomaliler/kardiyomiyopati
- Karakteristik yüz bulguları
- Diastazis rekti
- İleri kemik yaşı

hemihiperplazi ve/veya makroglossi şeklinde de izlenebilir. Makrozomi ve makroglossi genellikle doğumda mevcuttur, ancak postnatal başlangıçlı da olabilir.³⁴ BWS'li hastaların çoğunun (%87) doğum ağırlığı ve boyu, gebelik yaşına göre yaklaşık 97. persentildedir.³⁵ Aşırı büyüme klinik tanı için mutlak gereklilik değildir. Baş çevresi diğer vücut ölçüleriyle birlikte değerlendirildiğinde, nispi olarak büyük veya küçük olabilir. Normal aralıkta kaldığı sürece, göreceli mikrosefali bilişsel gecikmeye neden olmaz.

Hemihiperplazi BWS'li hastaların yaklaşık %25'inde görülmekle beraber, her zaman doğumda fark edilmeyebilir ve yaşamın ilk birkaç yılı içinde daha fazla belirginleşebilir.³⁶ Hemihiperplazide anormal hücre proliferasyonuna bağlı olarak vücudun belli bölgelerinde veya seçilmiş organ ve dokularda asimetrik büyüme vardır. Bu büyüme vücudun tek bir tarafında (ipsilateral) veya karşılıklı iki tarafında (kontralateral) olabilir.³⁷ BWS'de aşırı büyümeden etkilenen genellikle intraabdominal organlardır (viseromegali); başlıca karaciğeri ve böbrekleri ilgilendirir, ancak dalak, pankreas ve adrenal bezleri de tutabilir. Bunun yanı sıra adrenal fetal kortekste sitomegali BWS için patognomonik bir bulgudur.¹

Prenatal ve perinatal bulgular: BWS'den etkilenmiş

fetuslarda yaklaşık %50 oranında prematüre doğum, %50 oranında polihidramniyoz ve %90 oranında fetal makrozomi olabilmektedir.^{35,38} Hipoglisemi gibi bazı neonatal sorunlar kısmen bu perinatal sorunlarla ilişkilidir. Prognoz ortaya çıkan perinatal problemlerin ciddiyeti ile ilişkilidir. Diğer bulgular arasında plasental ağırlığın gebelik yaşına göre normalin ortalama iki katı olması, plasental mezenkimal displazi varlığı, umbilikal kordun normalden uzun ve kalın olması sayılabilir.^{35,39}

Kraniyofasiyal bulgular: BWS'li hastalarda belirgin gözler, infraorbital çizgilenmeler, fasiyal nevus flammöz, midfasiyal hipoplazi, makroglossi, belirgin mandibula, kulak memesinin önünde oluşan çizgilenmeler (*crease*) ve kulak kepeçesinin arkasında yer alan zımba deliği büyüklüğündeki *pit*ler, yarık damak gibi karakteristik yüz bulguları olabilir (Şekil 2 ve 3).¹⁵ Yüz bulguları sıklıkla çocukluk döneminden sonra hafifler, bu yüzden etkilendiği düşünülen adolesan ve erişkin hastaların erken çocukluk çağındaki fotoğraflarını değerlendirmek yararlı olur.

BWS'de bazı semptomlar makroglossinin şiddetine göre değişebilir. Makroglossi bazen ciddi beslenme güçlüklerine, uyku apnesine, konuşma gecikmesine veya artikülasyon bozukluğuna neden olabilir.^{1,6,40}

Tablo III. BWS'de genetik, sitogenetik, moleküler gruplar ve tekrarlamaya riski.¹³

Alt grup (yüzdesi)	Moleküler etiyojoloji	Ailevi / Sporadik	Tekrarlamaya riski
Paternal UPD (%20)	Postzigotik somatik rekombinasyon	Sporadik	Düşük
IC2'de metilasyon kaybı (%50-60)	Epigenetik değişiklik, nadiren delesyon	Genellikle sporadik	Düşük, nadiren ailevi
IC1'de metilasyon kazanımı (%2-7)	Epigenetik değişiklik, nadiren delesyon	Genellikle sporadik	Düşük, nadiren ailevi
Translokasyon/inversiyon (<%1)	Translokasyon	Ailevi veya sporadik	Anne taşıyıcıysa %50
11p15 duplikasyonu (<%1)	Duplikasyon	Ailevi veya sporadik	Baba taşıyıcıysa %50
CDKN1C mutasyonları Sporadik (%5-10) Otozomal dominant (%30-50)	Mutasyon	Ailevi veya sporadik	Maternal geçiş varsa %50

Gastrointestinal bulgular ve karın duvarı defektleri: Karın duvarı defektleri BWS'li çocuklarda çok karşılaşılan bir bulgudur. Özellikle omfalosel, umbilikal herni ve diastazis rekti sık görülür. Daha az sıklıkta karın ön duvarı kaslarının intraabdominal basınç artışına sekonder disrupsiyonuna bağlı "prune belly" sekansı, ayrıca atrezi, stenoz, malrotasyon gibi malformasyonlar ve inguinal herni görülebilir.⁴¹

Endokrinolojik bozukluklar: BWS'de görülen başlıca endokrinolojik sorun neonatal hipoglisemidir. Hipoglisemi prematüriteye ve bebeğin gebelik yaşına göre daha büyük olmasına bağlı olabileceği gibi, fetal dönemde artmış IGF2 ekspresyonu nedeniyle adacık hücre hiperplazisine ve hiperinsülinemiye bağlı olarak da bebeklerin %30-50'sinde görülür.^{11,15} Hipoglisemi geçici veya asemptomatik olabilir ve yaşamın ilk birkaç günü içinde düzelebilir. Pankreas β -hücrelerindeki KATP kanallarındaki SUR1 sinyal defektine bağlı persistan hiperinsülinizm nedeniyle hastaların %5'inde hiperinsülinemik hipoglisemi kalıcı olabilmektedir. Bu hastalarda sürekli beslenme, tıbbi tedavi veya seyrek olarak parsiyel pankreatektomi gerekebilmektedir.^{42,43} Daha az sıklıkta hipokalsemi (%4,6), hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi (%2,3) de görülebilir.¹¹ Hipotiroidizm birkaç vakada bildirilmiştir.⁴⁴

Kardiyovasküler bulgular: Kardiyak malformasyonlar %9-34 oranında görülür, hastaların yaklaşık yarısında kardiyomegali vardır.^{15,36}

Hipoplastik sol kalp, pulmoner stenoz ve persistan foramen ovale gibi malformasyonlar da bildirilmiştir.³⁸ Kardiyomyopati seyrek görülür.⁴⁵

Genitoüriner sistem bulguları: BWS'li hastalarda sıklıkla renal anomaliler bulunur, özellikle tek veya çift taraflı nefromegali görülebilir. Renal medüller displazi, çift topluyucu sistem, nefrokalsinozis, medüller sünger böbrek, kistik değişiklikler, hidronefroz, nefrolitiazis ve renal divertikül gibi anomalilere de rastlanabilir.⁴⁶⁻⁴⁸ Renal traktın gelişimsel anomalileri nedeniyle kalsiyum itrahi artabilir, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis gelişebilir. Toplumda hiperkalsiüri %7-10 arasında saptanırken, BWS'li hastalarda bu oran %22 civarındadır.⁴⁹ Bazı hastalarda mesane, uterus, fallus, klitoris, overler ve testislerde de büyüme saptanmıştır.⁵⁰

Merkezi sinir sistemi ve psikomotor gelişim bulguları: BWS'li hastaların çoğu normal psikomotor gelişim gösterirler.^{51,52} Gelişimsel gecikme daha çok kromozomal anormallikleri olan ve/veya prematürite, asfiksi, hipoglisemi gibi perinatal komplikasyonlarla karşı karşıya kalmış hastalarda görülür. Erken dönemde saptanamamış veya kontrol altına alınmamış hipoglisemi bilişsel fonksiyonları önemli derecede etkilemektedir.⁴³

Hematolojik bulgular: Polisitemi BWS'li hastaların yaklaşık %20'sinde görülür.⁵³ Literatürde akut megakaryositik, akut miyeloid, T hücreli akut lenfositik, B hücreli akut lenfositik lösemiler ve malign lenfoma gelişen hastalar

bildirilmiştir.⁵⁴⁻⁵⁸

Aile öyküsü: BWS etkilenmiş bireylerin %85'inde sporadik görülür. Hastaların %10-15'inde ise eksik penetranslı ve sıklıkla maternal olmak üzere otozomal dominant kalıtım görülebilir. Bu durum *CDKN1C* mutasyonlarına veya sitogenetik değişikliklere bağlı hastalıkta görülür.⁵⁹

IC2'de metilasyon kaybı ve IC1'de metilasyon kazanımı gibi moleküler değişikliklere bağlı BWS'de, hastanın çocuğunda tekrarlamaya riski germ hücrelerindeki *imprint* normale düşüktür.⁶⁰ Kromozom 11p15.5'te paternal UPD'ye bağlı BWS'de de hastanın çocuğunda tekrarlamaya riski düşüktür.⁵⁹ BWS'den etkilenmiş bir annede *CDKN1C* mutasyonu varsa, otozomal dominant kalıtım şekline uygun olarak tekrarlamaya riski %50'dir, ancak etkilenmiş bir babada *CDKN1C* mutasyonu varsa, bu gen paternal ekspresyon edilmediğinden, tekrarlamaya riski %50'den daha azdır.⁵⁹ Kromozom 11p15.5'te delesyon veya duplikasyon olan BWS'li hastanın çocuğunda tekrarlamaya riski %50'dir ve anne-babanın cinsiyetine göre hasta doğan bebeğin fenotipi BWS veya Silver Russell sendromu şeklinde olabilir.⁶¹ Bu risk dolayısıyla BWS'li hastaların fetuslarına ve bulgu gösteren çocuklarına gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT): Literatürde YÜT'nin 11p15 lokusunda IC2'de *imprinting* mekanizmasında değişikliklere yol açtığı ve bunun subfertilite nedeniyle YÜT uygulanan kadınların çocuklarında BWS insidansını artırdığı belirtilmiştir.⁶²⁻⁶⁵ Ancak hangi nedenlerin YÜT sürecinde *imprinting* defektlerine neden olduğu ve mekanizmaları tam bilinmemektedir. Embriyolojik gelişimin preimplantasyon aşaması *imprint* yerleştirilmesi açısından kritik bir zaman olduğundan, YÜT sırasında uygulanan folikül stimülasyon protokolünün, çeşitli biyolojik tekniklerin, kültür ortamlarının ve embriyo transfer zamanının *imprinting* mekanizmasını etkileyebileceği düşünülmektedir.^{13,66,67}

Malign hastalıklar: BWS'de *imprinted* genlerin epigenetik düzenlenmelerinin bozulmasıyla embriyonel malign tümör gelişimine yakınlık da meydana gelmektedir. BWS'li hastalarda tümör gelişme riski ortalama %7,5 olmakla birlikte, %4 ile %21 arasında bildirilmiştir.^{14,16,68-72} Bu geniş aralık bir olasılıkla BWS'de alta yatan moleküler etiyolojinin heterojenitesine bağlıdır. Tümörler hayatın ilk 8-10 yılında görülmekle

beraber en yüksek risk beş yaşın altındadır.⁷¹

BWS'de en sık Wilms tümörü ve hepatoblastom görülür. Bu tümörlerin toplumda görülme riskleri sırasıyla 1:10.000 ve 1:100.000 iken, BWS'li hastalarda sıklığı artmıştır. Bunlar dışında rabdomyosarkom, adrenokortikal karsinom ve nöroblastom gibi diğer embriyonel malign tümörlerin de sıklığı artmıştır. Çok çeşitli diğer malign ve benign tümörler de görülebilir.^{15,71,72}

Wilms tümörü renal embriyonel bir neoplazmdir ve çocukluk çağıının en sık görülen solid tümörlerindedir. Tipik olarak iki ile dört yaşları arasında görülür. BWS'de Wilms tümörü gelişimi *IGF2*'nin artmış ekspresyonu, *H19* geninde *imprinting* kaybı, parental UPD yanında *WT1* ve *WT2* genlerindeki anormallikler ile de ilişkilidir.

Epigenotip-fenotip ilişkisi

BWS'de çok hafif fenotipten ağır fenotipe kadar geniş bir spektrumda olan bulguların ve klinik gidişin değişkenliğinin alta yatan moleküler patolojinin heterojenitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun için birçok çalışmada genotip-fenotip ve epigenotip-fenotip ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır (Tablo I).

Hemihiperplazisi olan BWS'li hastalarda moleküler etiyolojiye bakıldığında en sık olarak UPD, daha az sıklıkta IC1'de metilasyon kazanımı ve en az sıklıkta da IC2'de metilasyon kaybı görülmüştür.^{70,73} BWS'li hastalardaki moleküler etiyoloji ve fenotipe yansımaları ilgili bir çalışmada, IC1'de defekti olan hastaların doğum ağırlığı persentilinin *CDKN1C* mutasyonu veya IC2'de defekti olan hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada kulak memesinin önündeki çizgilenmeler ve kulak kepçesinin arkasındaki *pit*ler en sık *CDKN1C* mutasyonu ve ikinci sıklıkta IC2'de defekt olanlarda saptanmıştır.⁶⁹

Omfalosele gibi karın duvarı defektleri olan BWS'li hastalarda *CDKN1C*'de mutasyon, IC2'de metilasyon kaybı görülmüştür.⁷³ Mussa ve arkadaşları⁷⁴ renal bulguların çoğunun IC1'de metilasyon kazanımı ile ilgili olduğunu bulmuş, kriptorşidizmlili hastalarda IC2'de metilasyon kaybının daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Yarı damak BWS'li bireylerde seyrek görülmekle birlikte, *CDKN1C* mutasyonları ile ilişkilidir.^{75,76}

11p15'de duplikasyonu olan hastalarda öğrenme güçlüğü, nörogelişimsel gecikme,

UPD ve IC2 defekti olan hastalarda otistik spektrum bozukluğu görülmüştür.^{52,77} Posterior fossa anormallikleri gibi orta hat beyin malformasyonlarının özellikle IC2'de metilasyon kaybı, *CDKN1C* mutasyonları gibi moleküler bozukluklardan kaynaklandığı gösterilmiştir.⁷⁸ Bu değişikliklerin aynı zamanda yarı damak ve omfalosel bulunan hastalarda da saptanması, *domain 2*'nin orta hat malformasyonları ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. YÜT sonrası doğan BWS'li hastalarda IC2'de metilasyon kaybı saptanmıştır.^{63-65,79} UPD'nin ağır BWS fenotipi ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir.⁸⁰

Tümör gelişme riski en fazla IC1'de metilasyon kazanımı veya paternal UPD bulunan hastalarda (>%25), %5'den az sıklıkta IC2'de metilasyon kaybı olan hastalarda ve en az da *CDKN1C*'de mutasyonu olan hastalarda bildirilmiştir.^{70,81} IC1'de metilasyon kazanımı daha çok Wilms tümörü ile, IC2'de metilasyon kaybı ise Wilms tümörü dışındaki embriyonel tümörler ile ilişkilidir.^{81,82} *CDKN1C*'de mutasyonu olan hastalarda ise sadece nöroblastom gelişme riski olduğu ve riskin %5'den daha az olduğu gösterilmiştir.^{68,72} 11p15'deki paternal UPD'nin de sadece BWS ile değil, izole hemihiperplazi ve Wilms tümörü ile de ilişkili olduğu saptanmıştır.^{83,84}

Tanı ve prenatal tanı

BWS'nin neden olduğu klinik fenotip değişkenlik gösterdiğinden, klinik tanısı için mutlak gereklilikler yoktur. Genellikle BWS'yi destekleyen üç major bulgu, veya iki majör ve bir minör bulgu klinik tanı için yeterli kabul edilir (Tablo II). Bununla birlikte hastalığın heterojen ekspresyonu nedeniyle hafif fenotipik bulguları olan bazı hastalarda da moleküler testler yapılarak BWS tanısı konabilir.⁴⁵

Ailede tekrarlama riski genomik değişiklikler veya aile öyküsü olmadıkça genellikle düşüktür. Bu düşük risk ailevi otozomal dominant geçiş ve özgün moleküler etiyoloji gösterilmiş bazı bireyler için geçerli değildir. Moleküler gruplar ve tekrarlama riskleri Tablo III'de verilmiştir. Omfalosel varlığında maternal serum α -fetoprotein (AFP) konsantrasyonu 16. gebelik haftasında yükselebilir. Fetal ultrasonografide polihidramniyoz, plasentomegali, kalın ve uzun umbilikal kord, vücut asimetrisi, karın duvar defektleri, renal ve kardiyak anomaliler, makroglossi, yarı damak, viseromegali saptanabilir.⁸⁵

İzlem, tedavi ve prognoz

Yol açtığı multisistemik ve değişken klinik fenotip nedeniyle BWS'nin izlemi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır.

Perinatal dönem BWS'den etkilenmiş hastalar için morbiditenin ve mortalitenin oldukça yüksek olduğu bir dönemdir. BWS'de prematürite, makroglossi gibi nedenlerle perinatal mortalite oranı %20 gibi yüksek bir orandadır.⁸⁵ Prenatal dönemde tanı almış hastalarda makrozominin derecesine göre doğum şekline karar verilir. Antenatal tanı yenidoğanla ilgilenen hekimlerin neonatal hipoglisemi, makrozomi, prematürite, makroglossiye bağlı hava yolu obstrüksiyonu gibi sorunlara hazırlıklı olmasını sağlar.^{15,85}

Yenidoğan döneminde persistan hipoglisemi ve makrozomi gibi bulguları olabilen BWS, doğum süresiyle ilgili öykünün ayrıntılı alınmamasından dolayı, prematüre bebeklerde gözden kaçabilir. İntrauterin büyümenin aşırı olduğu bu sendrom, prematüre doğum riskini ve prematürelige bağlı komplikasyonları artırmaktadır. Tüm yenidoğanlarda gebelik süresinin iyi sorgulanması, zamanında ve prematüre doğan ayırımının yapılması ve antropometrik ölçümlerin iyi değerlendirilmesi; kuşku duyulduğunda kan şekeri düzeyine bakılması gereklidir.

Makroglossi veya yarı damak nedeniyle oluşabilecek beslenme güçlüklerinde uygun beslenme tüpleri kullanılmalı, solunum sıkıntısı gelişmemesi için hava yolu açıklığı sağlanmalıdır. Büyük dil, konuşma bozukluğuna ve uyku apnesine neden olabileceğinden çocukluk döneminde dil küçültme ameliyatları ve konuşma terapisi gerekli olabilir.^{86,87}

Bebeklik ve erken çocukluk dönemindeki izlemde, büyüme parametreleri ve tümör gelişimine yatkınlık üzerine yoğunlaşılır. Boy, kilo ve baş çevresi en azından yıllık ölçülmelidir.⁸⁸ Gelişimsel değerlendirme BWS'li çocukta her rutin vizitte yapılmalıdır. Gelişimsel testler veya psikometrik değerlendirme ile nörobilişsel gecikmesi saptanan hastalar özel eğitime yönlendirilmelidir.

Ekstremiteler arasında önemli derecede uzunluk farkına yol açan veya gövdeyi ilgilendiren hemihiperplaziler skolyoz gibi sekonder morbiditeye neden olabilir. Ekstremiteler ve omurga muayenesi rutin olarak mutlaka yapılmalı, gerektiğinde yürüme bozukluklarının

ve uzunluk farkına ikincil gelişen kalça ve omurga sorunlarının çözümü için ortopediste yönlendirilmelidir. Fasiyal hemihiperplazide kraniyofasiyal cerrahi gerekli olabilir.^{88,89}

Omfalosele, umbilikal herni, diastazis rekti gibi karın duvarı defektleri ve viseromegalisi olan hastaların ayrıntılı fizik muayenesi ve ultrasonları tanı anında yapılmalıdır. Hastaların gastrointestinal anomaliler açısından değerlendirilmek üzere çocuk gastroenterolojisi ve çocuk cerrahisi uzmanlarına yönlendirilmeleri gerekebilir.⁸⁸

Hastalara rutin vizitlerde polisitemi riski nedeniyle tam kan sayımı yapılmalı, hipokalsemi, hiperlipidemi, hipotiroidi gibi endokrinolojik bozukluklar açısından yakın izlenmelidir.⁵⁹ Renal ve üriner sistemin değerlendirilmesi için yine tanı anında ultrasonografi yapılmalıdır. Hastalarda üriner kalsiyum itrahi artabilir, nefrokalsinozis gelişebilir. Bu açıdan idrar kalsiyum/kreatinin oranına bakılmalı, eğer bozulma saptanırsa çocuk nefrolojisi uzmanına yönlendirilmelidir.^{45,49} BWS'li hastalarda kardiyak problemler olabileceği göz önünde bulundurularak planlanan ameliyatlara ve diş tedavisi işlemleri öncesi bu açıdan değerlendirilmeli, gerekirse elektrokardiyografi ve ekokardiyografi yapılmalıdır.⁸⁸

BWS'de kanser riskinde artış olduğu için, erken tanı için tüm olanaklar kullanılmalıdır. BWS'den şüphelenilen veya tanı konan tüm çocuklar alta yatan moleküler etiyojiye bakılmaksızın tümör gelişimi açısından izlenmelidir. Bu stratejide, günümüzde BWS şüphesi veya tanısı olan hastalara özellikle Wilms tümörünü erken evrede saptamak için sekiz yaşına kadar üç ayda bir abdominal ultrasonografi yapılması, hepatoblastomu erken evrede saptamak için de dört yaşına kadar üç ayda bir AFP bakılması önerilmiştir.⁹⁰ Ayrıca özellikle rutin muayenelerde karın palpasyonunu da içeren fizik muayenenin pediatrikler tarafından yapılması ve kuşkulu durumlarda daha ileri incelemelerin yapılması gerekmektedir.

BWS'li çocuğu olan, riskli gebeliği olan veya pozitif aile öyküsü olan ailelere genetik danışmanlık da verilmelidir.

KAYNAKLAR

- Cohen MM. Overgrowth syndromes: an update. *Adv Pediatr* 1999; 46: 441-491.
- OMIM, Online Mendelian Inheritance 2004.
- Beckwith J. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: another syndrome? Los Angeles, California: Western Society for Pediatric Research, 1963.
- Bergada I, Del Rey G, Lapunzina P, Bergada C, Fellous M, Copelli S. Familial occurrence of the IMAGE association: additional clinical variants and a proposed mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3186-3190.
- Chemke J. Familial macroglossia-omphalocele syndrome. *J Genet Hum* 1976; 24: 271-279.
- Cohen MM. Comments on the macroglossia-omphalocele syndrome. *Birth Defects* 1969; 5: 197.
- Brown NJ, Goldie DJ. Beckwith's syndrome with renal neoplasia and alpha fetoprotein secretion. *Arch Dis Child* 1978; 53: 435.
- Thorburn MJ, Wright ES, Miller CG, Smith-Read EH. Exomphalos-macroglossia-gigantism syndrome in Jamaican infants. *Am J Dis Child* 1970; 119: 316-321.
- Irving IM. The "E.M.G." syndrome (Exomphalos, Macroglossia, Gigantism). *Prog Pediatr Surg* 1970; 1: 1-61.
- Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010; 154C: 343-354.
- Engström W, Lindham S, Schofield P. Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 450-457.
- Greer KJ, Kirkpatrick SJ, Weksberg R, Pauli RM. Beckwith-Wiedemann syndrome in adults: observations from one family and recommendations for care. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1707-1712.
- Weksberg R, Shuman C, Smith AC. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C: 12-23.
- Cohen MM. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 287-304.
- 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: 143-154.
- Rump P, Zeegers MP, van Essen AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2005; 136: 95-104.
- Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet* 2003; 12 Spec No 1: R61-68.
- Maher ER, Reik W. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited. *J Clin Invest* 2000; 105: 247-252.
- Schofield PN, Joyce JA, Lam WK, et al. Genomic imprinting and cancer: new paradigms in the genetics of neoplasia. *Toxicol Lett* 2001; 120: 151-160.
- Tycko B. Epigenetic gene silencing in cancer. *J Clin Invest* 2000; 105: 401-407.

21. Hao Y, Crenshaw T, Moulton T, Newcomb E, Tycko B. Tumour-suppressor activity of H19 RNA. *Nature* 1993; 365: 764-767.
22. Guo L, Choufani S, Ferreira J, et al. Altered gene expression and methylation of the human chromosome 11 imprinted region in small for gestational age (SGA) placentae. *Dev Biol* 2008; 320: 79-91.
23. Horike S, Ferreira JC, Meguro-Horike M, et al. Screening of DNA methylation at the H19 promoter or the distal region of its ICR1 ensures efficient detection of chromosome 11p15 epimutations in Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 2415-2423.
24. Hark AT, Schoenherr CJ, Katz DJ, Ingram RS, Levorse JM, Tilghman SM. CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature* 2000; 405: 486-489.
25. Cerrato F, Vernucci M, Pedone PV, et al. The 5' end of the KCNQ1OT1 gene is hypomethylated in the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Genet* 2002; 111: 105-107.
26. Lee MP, DeBaun MR, Mitsuya K, et al. Loss of imprinting of a paternally expressed transcript, with antisense orientation to KVLQT1, occurs frequently in Beckwith-Wiedemann syndrome and is independent of insulin-like growth factor II imprinting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5203-5208.
27. Smilnich NJ, Day CD, Fitzpatrick GV, et al. A maternally methylated CpG island in KVLQT1 is associated with an antisense paternal transcript and loss of imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 8064-8069.
28. Lee MP, Hu RJ, Johnson LA, Feinberg AP. Human KVLQT1 gene shows tissue-specific imprinting and encompasses Beckwith-Wiedemann syndrome chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 1997; 15: 181-185.
29. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. *Nat Genet* 1997; 15: 186-189.
30. Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12: 17-23.
31. Mannens M, Hoovers JM, Redeker E, et al. Parental imprinting of human chromosome region 11p15.3-pter involved in the Beckwith-Wiedemann syndrome and various human neoplasia. *Eur J Hum Genet* 1994; 2: 3-23.
32. Matsuoka S, Edwards MC, Bai C, et al. p57KIP2, a structurally distinct member of the p21CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev* 1995; 9: 650-662.
33. Tsugu A, Sakai K, Dirks PB, et al. Expression of p57(KIP2) potently blocks the growth of human astrocytomas and induces cell senescence. *Am J Pathol* 2000; 157: 919-932.
34. Chitayat D, Rothchild A, Ling E, et al. Apparent postnatal onset of some manifestations of the Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 36: 434-439.
35. Weng EY, Moeschler JB, Graham JM. Longitudinal observations on 15 children with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 56: 366-373.
36. Elliott M, Maher ER. Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1994; 31: 560-564.
37. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, Crooks W, Feingold M. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 274-278.
38. 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: 168-174.
39. Wilson M, Peters G, Bennetts B, et al. The clinical phenotype of mosaicism for genome-wide paternal uniparental disomy: two new reports. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 137-148.
40. Cohen MM. A comprehensive and critical assessment of overgrowth and overgrowth syndromes. *Adv Hum Genet* 1989; 18: 181-303, 373-376.
41. Cassidy SB, Allanson JE. Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia. In: *Management of Genetic Syndromes*. New Jersey: Wiley Blackwell, 2010: 129-148.
42. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol* 2000; 24: 164-171.
43. Munns CF, Batch JA. Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F67-F69.
44. Martinez y Martinez R, Ocampo-Campos R, Perez-Arroyo R, Corona-Rivera E, Cantu JM. The Wiedemann-Beckwith syndrome in four sibs including one with associated congenital hypothyroidism. *Eur J Pediatr* 1985; 143: 233-235.
45. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 8-14.
46. Borer JG, Kaefer M, Barnewolt CE, et al. Renal findings on radiological followup of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Urol* 1999; 161: 235-239.
47. Choyke PL, Siegel MJ, Oz O, Sotelo-Avila C, DeBaun MR. Nonmalignant renal disease in pediatric patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 733-737.
48. Goldman M, Smith A, Shuman C, et al. Renal abnormalities in Beckwith-Wiedemann syndrome are associated with 11p15.5 uniparental disomy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2077-2084.
49. Goldman M, Shuman C, Weksberg R, Rosenblum ND. Hypercalciuria in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 2003; 142: 206-208.
50. Wong CA, Cuda S, Kirsch A. A review of the urologic manifestations of Beckwith-Wiedemann syndrome. *J*

- Pediatr Urol 2011; 7: 140-144.
51. Turleau C, de Grouchy J, Chavin-Colin F, Martelli H, Voyer M, Charlas R. Trisomy 11p15 and Beckwith-Wiedemann syndrome. A report of two cases. *Hum Genet* 1984; 67: 219-221.
 52. Wyandt HE, Shim SH, Mark HF, Huang XL, Milunsky JM. Duplication of 11p14.3-p15.1 in a mentally retarded proband and his mother detected by G-banding and confirmed by high-resolution CGH and BAC FISH. *Exp Mol Pathol* 2006; 80: 262-266.
 53. Spivey PS, Bradshaw WT. Recognition and management of the infant with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Adv Neonatal Care* 2009; 9: 279-284.
 54. Yamamoto S, Toyama D, Yatsuki H, Higashimoto K, Soejima H, Isoyama K. Acute megakaryocytic leukemia (AMKL,FAB;M7) with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 733-735.
 55. Houtenbos I, Ossenkoppele GJ. Acute myeloid leukemia in a 23-year-old patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 136: 90-91.
 56. Abadie C, Bernard F, Netchine I, et al. Acute lymphocytic leukaemia in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome harbouring a CDKN1C mutation. *Eur J Med Genet* 2010; 53: 400-403.
 57. Khatib Z, Levi A, Pefkarou A, Escalon E. Acute lymphocytic leukemia in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 45-47.
 58. Wojciechowski AH, Pritchard J. Beckwith-Wiedemann (exomphalos-macroglossia-gigantism--EMG) syndrome and malignant lymphoma. *Eur J Pediatr* 1981; 137: 317-321.
 59. Reish O, Gal R, Gaber E, Sher C, Bistrizter T, Amiel A. Asynchronous replication of biallelically expressed loci: a new phenomenon in Turner syndrome. *Genet Med* 2002; 4: 439-443.
 60. Niemitz EL, DeBaun MR, Fallon J, et al. Microdeletion of LIT1 in familial Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 844-849.
 61. Sparago A, Cerrato F, Vernucci M, Ferrero GB, Silengo MC, Riccio A. Microdeletions in the human H19 DMR result in loss of IGF2 imprinting and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 958-960.
 62. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 156-160.
 63. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN1OT gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1338-1341.
 64. Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, J Amor D. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 526-528.
 65. Maher ER, Afnan M, Barratt CL. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod* 2003; 18: 2508-2511.
 66. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003; 361: 1975-1977.
 67. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1154-1163.
 68. Bliiek J, Gicquel C, Maas S, Gaston V, Le Bouc Y, Mannens M. Epigenotyping as a tool for the prediction of tumor risk and tumor type in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). *J Pediatr* 2004; 145: 796-799.
 69. Cooper WN, Luharia A, Evans GA, et al. Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1025-1032.
 70. DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, Brandenburg SA, Lee MP, Feinberg AP. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith-Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 604-611.
 71. Tan TY, Amor DJ. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: a critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 486-490.
 72. Wiedemann HR. Tumours and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr* 1983; 129.
 73. Enklaar T, Zabel BU, Prawitt D. Beckwith-Wiedemann syndrome: multiple molecular mechanisms. *Expert Rev Mol Med* 2006; 8: 1-19.
 74. Mussa A, Peruzzi L, Chiesa N, et al. Nephrological findings and genotype-phenotype correlation in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 397-406.
 75. Bermejo E, Lapunzina P, Galan E, Felix V, Soler V, Martinez-Frias ML. New findings in craniofacial dyssynostosis. *Am J Med Genet A* 2005; 134: 344-345.
 76. Li M, Squire J, Shuman C, et al. Imprinting status of 11p15 genes in Beckwith-Wiedemann syndrome patients with CDKN1C mutations. *Genomics* 2001; 74: 370-376.
 77. Kent L, Bowdin S, Kirby GA, Cooper WN, Maher ER. Beckwith Wiedemann syndrome: a behavioral phenotype-genotype study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 1295-1297.
 78. Gardiner K, Chitayat D, Choufani S, et al. Brain abnormalities in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 1388-1394.
 79. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet* 2003; 40: 62-64.
 80. Smith AC, Rubin T, Shuman C, et al. New chromosome 11p15 epigenotypes identified in male monozygotic twins with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 313-317.

81. Weksberg R, Nishikawa J, Caluseriu O, et al. Tumor development in the Beckwith-Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of KCNQ1OT1. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2989-3000.
82. Blik J, Maas SM, Ruijter JM, et al. Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 467-476.
83. Grundy P, Telzerow P, Paterson MC, et al. Chromosome 11 uniparental isodisomy predisposing to embryonal neoplasms. *Lancet* 1991; 338: 1079-1080.
84. Shuman C, Smith AC, Steele L, et al. Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 1497-1503.
85. Williams DH, Gauthier DW, Maizels M. Prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25: 879-884.
86. Kimura Y, Kamada Y, Kimura S. Anesthetic management of two cases of Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Anesth* 2008; 22: 93-95.
87. Van Lierde KM, Mortier G, Huysman E, Vermeersch H. Long-term impact of tongue reduction on speech intelligibility, articulation and oromyofunctional behaviour in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 309-318.
88. Weksberg R, Shuman C, Beckwith B. Beckwith-Wiedemann Syndrome and hemihyperplasia. In: Cassidy SB, Allanson J (eds). *Management of Genetic Syndromes*. New Jersey: Wiley Blackwell, 2010: 129-148.
89. Tomlinson JK, Morse SA, Bernard SP, Greensmith AL, Meara JG. Long-term outcomes of surgical tongue reduction in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 992-1002.
90. 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: 1691-1697.