

Beckwith-Wiedemann sendromuna farklı bir bakış: yardımcı üreme teknikleri, prematürelilik ve dil küçültme

M. Adnan Öztürk¹, Mustafa Ali Akın², Mehmet Canpolat², Atilla Çoruh³, Mustafa Akçakuş⁴, Tamer Güneş⁴, Dilek Çoban²

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Profesörü, ²Pediyatri Uzmanı, ³Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Doçenti, ⁴Pediyatri Doçenti

SUMMARY: Öztürk MA, Akın MA, Canpolat M, Çoruh A, Akçakuş M, Güneş T, Çoban D. (Department of Pediatrics, Erciyes University Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey). A different view of Beckwith-Wiedemann syndrome: assisted reproduction, prematurity, and tongue reduction. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 35-38.

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is a model of imprinting disease, caused by mutations or epigenetic events affecting the gene locus p15.1 of chromosome 11. BWS is characterized by abdominal wall defects, macroglossia, organomegaly, abnormal lining on ear lobes, hemihypertrophy, hyperinsulinemia-induced macrosomia and postnatal hypoglycemia, and increased risk of malignancy. Nowadays, the frequency of genetic imprinting diseases has begun to increase, parallel to the increased rate of pregnancies achieved by assisted reproduction techniques. Because of the macrosomia, the risk of preterm labor and prematurity-induced complications is increased. The prognosis is mainly dependent on postnatal hypoglycemia, increased risk of obstruction of macroglossia and increased risk of embryonic tumors. If macroglossia is excessive, it can cause feeding difficulties and respiratory distress. Patient comfort can be achieved by surgical tongue reduction. Here, two macrosomic preterm babies diagnosed with BWS were evaluated in terms of prenatal-postnatal characteristics and surgical tongue reduction operations.

Key words: Beckwith-Wiedemann syndrome, assisted reproduction, prematurity, macroglossia.

ÖZET: Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS), 11. kromozomun p15.5 gen lokusunun mutasyonlar veya epigenetik olaylar ile etkilenmesiyle gelişen genetik imprinting hastalık modelidir. BWS, abdominal duvar defektleri, makroglossi, organomegali, kulak memesinde anormal çizgilenme, hemihipertrofi, hiperinsülinemiye bağlı makrozomi ile postnatal evrede hipoglisemiler ve artmış malignite riski ile karakterize bir sendromdur. Yardımcı üreme tekniklerinin arttığı günümüzde genetik imprinting sonucu oluşan genetik hastalıkların sıklığı giderek artmaktadır. İntrauterin büyümenin aşırı olduğu bu sendrom, prematüre doğum riskini ve prematüreliliğe bağlı komplikasyonları artırmaktadır. Sendromda postnatal hiperinsülinemik hipoglisemi, makroglossinin obstrüksiyon yapma potansiyeli ve artmış embriyonal tümör riski prognozu belirleyen ana faktörlerdir. Hastalarda dil büyüklüğü aşırı ise, beslenme ve solunum sorunlarına neden olabilir. Dilin cerrahi olarak küçültülmesi hastalarda huzuru artırmaktadır. Bu yazıda, BWS tanısı almış iki makrozomik prematüre bebek, prenatal, postnatal özellikleri ve makroglossi nedeniyle yapılan operasyonları nedeniyle değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Beckwith-Wiedemann sendromu, yardımcı üreme, prematürelilik, dil büyüklüğü.

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) (OMIM 130650) makroglossi (%97-100), prenatal veya postnatal dönemde aşırı büyüme (%68) ve umbilikal herni veya omfalosel gibi tipik karın ön duvarı defektleri (%77-80) ile

karakterize seyrek görülen bir sendromdur [1]. Eşlik eden diğer major özellikler, inatçı postnatal hiperinsülinemik hipoglisemi (%63) [2,3], hemihipertrofi, plasentomegali damak yarığı, polidaktili; başta Wilms tümörü,

rabdomiyosarkom, adrenal, hepatosellüler tümörler olmak üzere artmış embriyonal tümör riski (vakaların %5-20'sinde); nevüs flammeus, kulak kepçesinde derin çizgilenmeler, mental retardasyon ve renal anomalilerdir^{1,4-7}. Sendrom, ilk defa 1964'de Almanya'dan Hans-Rudolf Wiedemann tarafından EMG (Exomphalos, Makroglossi, Gigantizm) sendromu olarak, daha sonra 1969'da California'dan J. Bruce Beckwith tarafından benzer özellikleri olan hastalarda tanımlandı. Sonraları BWS adını aldı. Dünya üzerinde sıklığı 1/13,700 olarak bildirilmektedir⁸.

Kalıtım şekli kompleks olan bu sendrom 11. kromozomun p15.5 bölgesindeki genlerin ekspresyonundaki farklılıklardan köken alır. Çoğu olgu sporadik olarak görülmekle birlikte (% 60-85), %15-20 oranında ailevi (otozomal dominant), %1 oranında da 11. kromozomun yapısal anomalileri ile ilişkilidir^{1,5-7}.

Bu yazıda, ünitemizde izlenen BWS'nin makroglossi, karın duvarı defektleri hipoglisemi ve makrozomi gibi klasik bulguları olan iki preterm bebek tanı ve izlem özellikleri nedeniyle sunmayı amaçladık.

Vakaların Takdimi

Vaka 1

Makrozomi, makroglossi ve omfalosel nedeniyle yatırılan bebek 33 yaşındaki annenin IVF (in vitro fertilizasyon) ile oluşmuş ikinci gebeliğinden 35. gebelik haftasında doğmuştu. Fizik muayenesinde makroglossi, kulak memesinde çizgilenme, mezokardiyak odakta sistolik üfürüm, omfalosel saptandı; organomegali yoktu. Ekokardiyografi ile musküler VSD ve ASD saptandı. Geniş omfalosel ve malrotasyon nedeniyle ameliyat edildi (Şekil 1). İnatçı hipoglisemileri olan hastanın insülin ve IGF-1 düzeyleri normaldi. İzleminde üç hafta içinde kan glukoz düzeyleri dengelenen ve ağızdan beslenen hasta izleme alınarak taburcu edildi. Makroglossi nedeniyle beslenme ve solunum zorluğu yaşayan hastaya sekizinci ayında dil küçültücü operasyon yapıldı. Hastamız izlem altında 10. ayını tamamlamıştır.

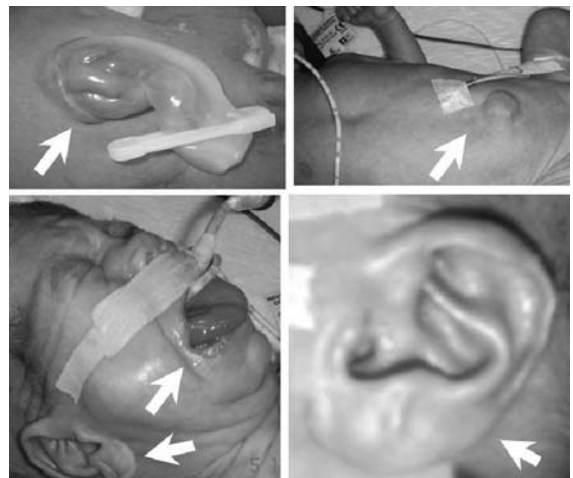
Vaka 2

On dokuz yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden olan 32 haftalık LGA (gebelik yaşına göre büyük)



Şekil 1. Vaka 1'de sendrom için tipik bulgular; makroglossi, kulak memesindeki anormal çizgilenmeler, doğumda saptanan omfalosel ve cerrahi girişim sonrası umbilikusun görünümü.

erkek bebek ağır respiratuar distress sendromu nedeniyle yatırıldı. Surfaktan ve mekanik ventilasyon uygulandı. Yatırıldığından itibaren inatçı hipoglisemileri oldu. Hipoglisemiler, yüksek düzeyde glukoz infüzyonuna ek olarak sistemik steroid ve nifedipin ile kontrol altına alındı. Fizik muayenesinde solunum sıkıntısına ek olarak kulak memesinde çentiklenme, makroglossi, hepatomegali, umbilikal herni ve karın cildinde geniş nevus flammeus nedeniyle BWS tanısı kondu (Şekil 2). Solunum sorunları düzelince umbilikal herni ameliyatı yapıldı. Ciddi solunum ve beslenme sorunları yapan dil büyüklüğü nedeniyle postnatal üçüncü ayda dil küçültücü operasyon yapıldı. Solunum sıkıntısı



Şekil 2. Vaka 2'de sendromda görülen fenotipik özellikleri; doğumda omfalosel, makroglossi, kulak memesindeki çizgilenmeler ve cerrahi olarak kapatılmış omfalosel zemininde gelişen umbilikal herni.

ve beslenme sorunları düzeldi. Aspirasyon pnömonisi ve ventilatör ilişkili pnömotoraks nedeniyle postnatal beşinci ayda kaybedildi.

Tartışma

Bireylerin somatik özellikleri normalde anne ve babadan gelen eşit aktivitedeki genler tarafından kodlanır. Ancak anne veya babadan birinin geninin aktif, diğerinin inaktif olması durumu genomik imprinting olarak adlandırılır. Sıklıkla anne-babanın eşey hücrelerinin gelişimi sırasında ya da daha az sıklıkla postzigotik dönemde “nondisjunction”dan kaynaklanan genomik imprinting, geni kodlayan DNA parçasının metilasyon bozukluğu, asetilasyonundaki yetersizlik ya da histon modifikasyonu sonucu inaktif olma halidir^{7,9,10}.

Beckwith-Wiedemann sendromunun tanısında genetik çalışmalar kadar fenotipik özelliklerden de faydalanılır. Sporadik görülen BWS olgularının çoğunda (>%50) maternal genlerde imprinting vardır⁵. Ailevi olarak görülen BWS olgularında babadan gelen genlerin duplikasyonu (uniparental disomi), anneden gelen genlerin translokasyonu, inversiyonu veya mikrodelsiyonu suçlanmıştır^{1,7,11}. Sendromda 11. kromozomun etkilenen ICRs (imprinting control regions) bölgesinde gelişen metilasyon bozuklukları sonucu zincirleme bir dizi genetik etkilenme başlamaktadır. Etkilenmiş genlerin ya aktivitesinde artma ya da azalma olur. Sonuçta ekzomfalos ve omfalosel gibi karın ön duvarı defektleri, artmış embriyonal tümör riski, hemihipertrofi, aşırı büyüme, adrenal korteks hücrelerinde büyüme, renal medüller displazi, renomegali, hiperinsülinizm gibi sendromun heterojen fenotipik özellikleri ortaya çıkar^{2,3,7}. Bizim olgularımızda tanı için fenotipik özellikler yeterli olmuştur.

Gebeliklerin %1-3'ünün IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) gibi ileri yardımcı üreme teknikleriyle (YÜT) oluştuğu günümüzde özellikle genomik imprinting modelindeki hastalıkların sıklığının arttığı gösterilmiştir^{7,9,11}. Bir çalışmada, BWS saptanan hastaların %90'ının YÜT ile oluşan gebeliklerden doğduğu gösterilmiştir. Ancak hangi YÜT tekniğinin bu riski artırdığı bilinmemekte ve YÜT ile oluşan gebeliklerde rutin genetik çalışma önerilmemektedir^{4,5,10,11}. İlk vakamızın IVF ile oluşan gebelikten doğmuş olması söz konusu düşüncüyü desteklemektedir.

Makrozomik fetus ve polihidroamnios varlığında preterm doğum riski artar. Fetal hayatta başlayan aşırı büyüme ve polihidroamnios BWS'da beklenen bir sonuçtur. Sendromda fetal hayatta başlayan aşırı büyüme postnatal ortalama sekiz yıl kadar sürer¹. Postnatal dönemde hipoglisemi, eşlik eden konjenital anomaliler, makrozomi ve embriyonik tümörler prognozu kötüleştirmektedir. Vakaların % 4-21'inde rastlanan embriyonik tümörlerin başında hastaların %5-7'sinde görülen Wilms tümörü gelir. Sıklıkla ilk dört yılda görülürken, %95'i sekiz yaşa kadar tanı almış olur⁷. Özellikle prematürel ve beraberinde getirdiği komplikasyonlar hastalarda artmış mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Sunulan her iki vaka da gebelik haftasına göre iri (LGA) prematüre olarak doğmuşlardı. Mekanik ventilatör desteği ve surfaktan uygulaması gerektirmişlerdi.

Her ne kadar sendromda mental-motor retardasyon beklenmese de postnatal hipoglisemiler nörogelişimsel prognozu bozmaktadır¹⁻⁴. Bu nedenle sıkı bir hipoglisemi izlemi ve tedavisi gerekir. Sunduğumuz vakaların her ikisi de uzun süren inatçı hiperinsülinemik hipoglisemileri nedeniyle yüksek glukoz infüzyonu ve ek tıbbi tedavi gereksinimi duymuşlardı.

Sendromda cerrahi tedavi karın duvar defektleri, embriyonik tümörler ve ayrıca solunum, beslenme ve kozmetik sorunları yapan makroglossi nedeniyle sıklıkla gerekmektedir. Sendromda hemen her vakada görülen makroglossi, süt çocukluğu döneminde çiğneme güçlüğüne ve dil hareketlerinde azalmaya neden olduğu için beslenme zorluğuna, ileride konuşma bozukluğuna, hava yolu obstrüksiyonu yaptığı için solunum sorunlarına ve kozmetik sorunlara neden olmaktadır^{4,12}. İleri yaşlarda yapılan ameliyatlarda dil fonksiyonları tamamen düzelmemekle birlikte hava yolu obstrüksiyonu ve kozmetik sorunlar giderilmektedir^{4,7,12}. Bu nedenle dil küçültücü ameliyatların bebeklik döneminde yapılması önerilmektedir^{4,12}. Hastalarımızın ikisi de karın ön duvarı defekti nedeniyle yenidoğan döneminde ameliyat edildiler. Beslenme ve solunum sıkıntısı yapan makroglossi nedeniyle, dil gelişimi henüz başlamadan erken dönemde dil küçültücü kısmi rezeksiyon yapıldı. Hastalarımıza uygulanan dil küçültücü ameliyatta “wedge” rezeksiyon tekniği kullanıldı.

Sonuç olarak genetik geçişi oldukça karmaşık olan BWS'de tanı fenotipik olarak kolaylıkla konulabilmektedir. Bu nedenle makrozomik doğan prematürelere hipoglisemi ve dil büyüklüğü varsa BWS'nin diğer parametreleri dikkatle aranmalıdır. Çoğu vakada görülen makroglossi, erken ve geç dönemde önemli sorunlara yol açtığı için erken dönemde dil küçültücü ameliyatlara ortadan kaldırılmalıdır. Bu yolla solunum ve beslenme zorlukları aşılabilir. Polihidroamnios ve fetal hayatta başlayan hiperinsülinizm sonucu gelişen makrozomi nedeniyle prematüre doğum riski artmaktadır. Beckwith-Wiedemann sendromlu prematüre bebeklerin prognozu, sendroma bağlı sorunlar kadar prematürelere sorunları nedeniyle kötüleşmektedir. Ayrıca son yıllarda giderek artan sıklıkta YÜT uygulanan ülkemizde, genomik imprinting sonucu oluşan BWS gibi hastalıkların da sık görüleceğini akılda tutmak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cohen MM. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 287-304.
2. Hussain K, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic β -cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4376-4382.
3. Giurgea I, Bellanné-Chantelot C, Ribeiro M, et al. Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res* 2006; 66: 289-296.
4. Rump P, Zeegers MP, van Essen AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a review and meta-analysis. *Am J Med Genetics* 2005; 136A: 95-104.
5. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet* 2003; 40: 62-64.
6. Narea Matamala G, Fernández Toro Mde L, Villalabeitia Ugarte E, Landaeta Mendoza M. Beckwith Wiedemann syndrome: presentation of a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: E640-643.
7. Robert JF. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Emedicine from WebMD* 2007. <http://emedicine.medscape.com/article/919477-overview>.
8. Chen H. Beckwith-Wiedemann syndrome. In: Chen H (ed). *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. New Jersey: Humana Press, 2006: 109-113.
9. Barlow-Stewart K. Genetic imprintings-epigenetics 2. In: Barlow-Stewart K, Parasivam G (eds). *The Australasian Genetics Resource Book (8th ed)*. New South Wales: Centre for Genetics Education, 2007: 203-207.
10. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003; 361: 1975-1977.
11. Manipalviratn S, DeCherney A, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2009; 91: 305-315.
12. Tomlinson JK, Morse AS, Bernard SP, Greensmith AL, Meara JG. Long-term outcomes of surgical tongue reduction in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 992-1002.