

Kasuistik

Ugeskr Læger 2021;183:V02210163

Beckwith-Wiedemanns overvæktssyndrom

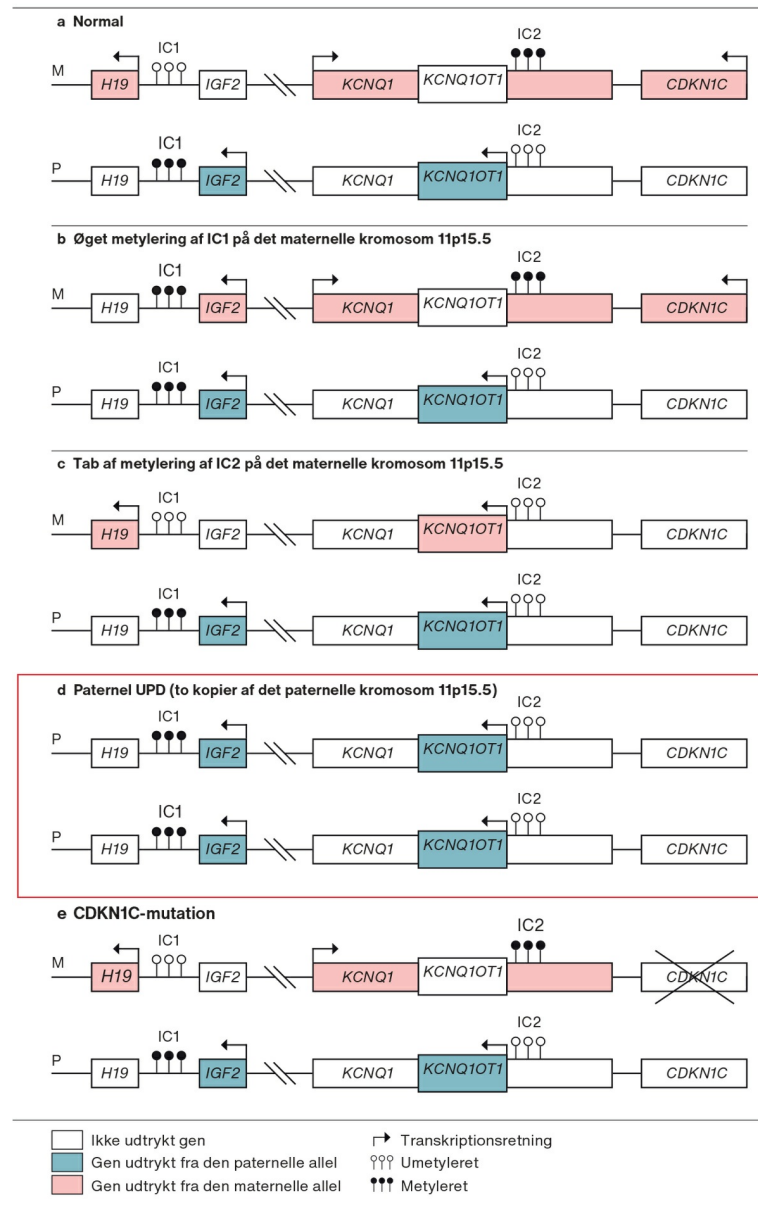
Tina Leunbach¹, Stense Farholt^{1, 2}, Anne Skakkebæk³ & Pernille Axél Gregersen^{1, 3}

1) Center for Sjældne sygdomme, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital, 2) Center for Sjældne Sygdomme, Børn og Unge, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V02210163

Beckwith-Wiedemanns syndrom (BWS) er det hyppigste medfødte overvæktssyndrom (prævalens 1/10.000 nyfødte) [1, 2]. Syndromet skyldes oftest mutationer i kontrolcentre for imprinting på kromosom 11p15.5, der påvirker maternelle og paternelle nedarvede geners ekspressionsgrad i et individ (**Figur 1**) [1].

FIGUR 1 Beckwith-Wiedemanns syndrom skyldes enten et abnormt metyleringsmønster af et af to funktionelt uafhængige imprinting kontrol (IC)-regioner resulterende i ændret gen-ekspression (IC1 regulerer ekspression af insulin growth factor 2-genet (*IGF2*) og tumorsuppressorgenet *H19* samt IC2, som regulerer ekspressionen af det cyklinafhængige kinaseinhibitor 1C-gen (*CDKN1C*), paternel uniparental disomi (UPD) eller en defekt i *CDKN1C* [1].



Prænatalt kan der ses polyhydramnios, makrosomi, viscero- og placentamegali samt omphalocele [1]. Oftest stilles diagnosen neonatalt på baggrund af stor fødselsvægt (> 2 standarddeviationscore (SDS)), hemihyperplasi, makroglossi, facialt naevus simplex, furer på øreflippens forside og/eller bagside eller hypoglykæmi (Tabel 1) [1, 2].

TABEL 1 Klinisk score for individer under mistanke for Beckwith-Wiedemanns syndrom [3] og signifikant (epi)genotype-fænotype-korrelation ($p < 0.001$) blandt 318 patienter med syndromet [2].

	Kardinalsymptomer: 2 point hver	Bisymptomer: 1 point hver	Molekylærdiagnose ^b			
			øget metylering af kontrolregion IC1	tabt metylering af kontrolregion IC2	paternel uniparental disomi	defekt CDKN1C-gen
Klinisk score ^a	Makroglossi Omphalocele Hemihyperplasi Multifokal Wilms' tumor Hyperinsulinisme > 1 uge Patologi: placental mesenkymal dysplasi, adrenal cytomegali eller pancreasadenomatose	Polyhydramnios og/eller placentamegali Fødselsvægt > 2 SDS Naevus simplex i ansigt Umbilikalt hernie/diastasis recti Kløft i øreflip og/eller fordybning bag på øret Transient neonatal hypoglykæmi Embryonale tumorer Nefromegali Hepatomegali				
(Epi)genotype-fænotype-korrelation						
Hyppighed, % [3]			5-10	50	20	5
Fræmtrædende kliniske træk ^c			Stor fødselsvægt Forstørrede abdominalorganer	Omphalocele Makroglossi Naevus simplex	Hemihyperplasi Hyperinsulinisme	Præsenterer sig som tabt metylering af kontrolregion IC2 men med risiko for tumorudvikling
Tumorrisiko, % ^d			22,8	2,5	16	6,9

BWS = Beckwith-Wiedemanns syndrom; CDKN1C = cyklinafhængig kinaseinhibitor 1C; IC = imprinting kontrol; SDS = standarddeviationscore.

a) Genetisk udredning anbefales ved en klinisk score ≥ 2 ; patienter med en score ≥ 4 opfylder kriterierne for en klinisk diagnose.

b) BWS på baggrund af strukturelle kromosomale abnormiteter: duplikation, deletion, translokation, udgør < 5% [1, 3]; hos 20% finder man ikke en molekylærgenetisk forklaring.

c) Der var også andre ledsagende kliniske fund, som var mindre specifikke for genotypen.

d) Tumorer opgjort blandt 102 individer med BWS-relateret cancer [5].

Syndromet er ledsaget af en cancerprædisposition [1, 2]. Vi beskriver et kompliceret tilfælde af BWS, som blev diagnosticeret i neonatalperioden.

SYGEHISTORIE

En matur dreng (fødselsvægt 4.400 g (+ 1,5 SDS)) blev indlagt pga. sløvhed og 14% vægttab i fjerde levedøgn. Akutte blodprøver viste et lavt blodsukkerniveau (0,9 mmol/l). Der blev påbegyndt intravenøst givet glukoseinfusion (15 mg/kg/min) og profylaktisk antibiotika blev startet. Højre side af tungen og de højresidige ekstremiteter var fyldige, og drengen havde et umbilikalhernie. På mistanke om BWS blev der iværksat genetisk analyse (metyleringsspecifik multiplex ligand probe amplification), som viste paternel uniparental disomi (pUPD) af kromosom 11p15.5 (Figur 1). Drengen var stabil ved udskrivelsen på 20. levedøgn. Analyse af alfaføtoprotein (AFP) og UL-skanning af nyrer, urinveje og indre organer hver tredje måned var uden anmærkninger frem til henholdsvis fjerde og ottende leveår, hvor undersøgelserne ophørte. Siden har årlige UL-skanninger vist normale forhold bortset fra let nefromegali.

I fireårsalderen fik man indtryk af, at han havde blinde synsvinkler, og ved en øjenlægeundersøgelse sås der bilateral opticusatrofi med nedsat visus og indskrænket synsfelt. En MR-skanning af cerebrum viste tilsvarende subkortikale områder med gliose og substanstab parieto-occipitalt. Episoder med øjendrejning, øget tonus og opkastning ledsaget af spikes/sharp waves i parieto-occipital regionen på elektroencefalografi bekræftede mistanken om fokal partial epilepsi, da han var syv år gammel. Yderligere udviklede han skoliose og gik med skoindlæg på venstre side pga. anisomeli frem til kirurgisk intervention med epifysiodese i otteårsalderen. Som 16-årig var han anfaldsfri på antiepileptika og gik i specialklasse, hvor han trivedes.

DISKUSSION

pUPD af kromosom 11p15.5 er årsag til ca. 20% af alle BWS-tilfælde (Tabel 1) [3]. Karakteristisk for pUPD er hemihyperplasi, nefromegali og i nogle tilfælde forsinket psykomotorisk udvikling [1, 3, 4]. Oftest er den kognitive profil hos børn med BWS normal, men præmaturitet, hypoglykæmi, BWS forårsaget af strukturelle

kromosomale abnormiteter eller pUPD er risikofaktorer [1, 3]. pUPD indebærer også den største risiko for nefrokalcinose og nefrolithiasis [4]. Den 16-årige dreng monitoreres med årlig UL-skanning af nyrer og urinveje samt urinkalcium-kreatinin-ratio, som foreløbigt har været normal.

Selvom den fænotypiske præsentation af BWS til dels er relateret til genotypen, er det kliniske spektrum bredt pga. den hyppige forekomst af genetisk mosaicisme karakteriseret ved, at der kun i nogle celler hos et individ er en genetisk variant eller kromosomafvigelse [1, 3].

Et klinisk scoringssystem er udviklet i diagnostisk øjemed, da man er blevet opmærksom på, at ikke alle med BWS har klassiske overvækstsymptomer (Tabel 1) [3]. Patienter, der opfylder kriterierne for en klinisk diagnose, bør udredes genetisk for afklaring af den ledsagende risiko for neoplasi (Tabel 1) [1, 3].

Den overordnede malignitetsrisiko for patienter med BWS er ca. 8% [5]. Risikoen er størst i de første to leveår og aftager herefter [1]. Tumorerne er embryonale med overvægt af Wilms' tumorer [2, 5]. Hepatoblastomer og andre tumorer er også beskrevet [2, 5]. Derfor anbefales UL-skanning af de indre organer hver tredje måned frem til det ottende leveår også for børn uden påvist molekulærgenetisk diagnose [3]. Målinger af AFP anvendes i udvalgte tilfælde, herunder til børn med pUPD, som har højere risiko for heptaoblastom [3, 5]. Abrupte stigninger bør medføre supplerende billeddiagnostik [5].

Tidlig diagnostik af BWS og kendskab til underliggende genetik mhp. målrettet opfølgning er essentiel pga. den varierende risikoprofil. Der er ofte behov for involvering af flere specialer, hvorfor opfølgning i samarbejde med Center for Sjældne Sygdomme er relevant. Ved mistanke om malignitet eller bekymring fra forældre, skal der være en lav tærskel for specifikke undersøgelser afhængigt af barnets risikoprofil [2].

Korrespondance *Tina Leunbach*. E-mail: tileun@rm.dk

Antaget 21. april 2021

Publiceret på [Ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk) 14. juni 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Referencer Findes i artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2021;183:V02210163

SUMMARY

Beckwith-Wiedemann over-growth syndrom

Tina Leunbach, Stense Farholt, Anne Skakkebæk & Pernille Axél Gregersen

Ugeskr Læger 2021;183:V02210163

We report a boy with congenital hemihyperplasia, umbilical hernia and temporary neonatal hypoglycemia, who was confirmed to have BWS caused by paternal uniparental disomy of chromosome 11p15.5. Additional phenotypic features comprising scoliosis, nephromegaly, focal partial epilepsy and delayed psychomotor development were coherent with the underlying genotype. This case emphasizes the importance of identifying the underlying genetic variant in order to acknowledge and manage the associated clinical complications and specific risk profile.

REFERENCER

1. Wang K, Kupa J, Duffy K et al. Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Front Pediatr* 2020;21:562.

2. Mussa A, Russo S, De Crescenzo A. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2016;24:183-90.
3. Brioude F, Kalish J, Mussa A et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:229-49.
4. Mussa A, Peruzzi L, Chiesa N et al. Nephrological findings and genotype-phenotype correlation in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012;27:397-406.
5. Mussa A, Molinatto C, Baldassarre G et al. Cancer risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a systematic review and meta-analysis outlining a novel (epi)genotype specific histotype targeted screening protocol. *J Pediatr* 2016;176:142-9.