

# 1 例 Beckwith-Wiedemann 综合征儿童的诊断及随访管理并文献复习

张京慧 童笑梅 张娟 常艳美

**【摘要】** 本文报道一例 Beckwith-Wiedemann 综合征(BWS)患儿。该患儿为孕 35<sup>+1</sup>周早产女婴,试管婴儿,出生体重 2 760 g。特殊体征:舌体大,双耳切迹,面部火焰状红斑,双下肢长度不等。遗传学检测(SNP)提示 11p15.5p15.4 片段缺失,确诊 BWS 综合征。随访至 18 月龄,体格及神经心理发育均正常,持续监测无肿瘤发生。早期诊断及规律随访对 BWS 患儿的预后及生存质量具有重要意义。在不同的年龄阶段,随访侧重点有所不同,需要分阶段制定个体化的评估方案,重视基因分型在随访中的指导意义。

**【关键词】** Beckwith-Wiedemann 综合征; 早期诊断; 随访

**【中图分类号】** R72

Beckwith-Wiedemann 综合征(Beckwith-wiedemann syndrome, BWS)是源于印迹基因表达紊乱、生长调节和肿瘤发生出现异常的一种多基因遗传病,BWS 临床以巨大儿、巨舌、脐膨出为主要表现,后期易合并恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。国内目前有关的个案报道诊断年龄较晚,多数病例没有规律的随访资料。本文拟在参阅国内外现有文献资料的基础上,总结 1 例新生儿期诊断的 BWS 患儿孕期-新生儿期-婴儿期完整的临床诊断及随访资料,进而总结 BWS 的诊断、临床管理及随访的要点。

## 病例资料

围产期资料:患儿系女婴,孕 35<sup>+1</sup>周,经阴道娩出,主因“呼吸困难 1 h”入院。患儿为 G4P1,试管婴儿,出生体重 2 760 g(位于同胎龄同性别第 80 百分位),身高 43 cm,头围 35 cm。无围产期窒息史,羊水清,完全性前置胎盘,胎盘植入,胎盘病理提示绒毛发育与孕周基本相符,脐带无异常。生后查体可见特殊体征:舌体大,不能自行回纳口腔(图 1A)。双耳可见小切迹,前额可见火焰状红斑,压之不褪色。腹部膨隆,无脐疝,肝肋下 2.5 cm,剑下 3 cm,脾脏肋下 1 cm,边缘钝。双下肢长度不等,左下肢较右下肢长 2.5 cm,左下肢较对侧肥大(图 1B)。送检单核苷酸多态性检测(single nucleotide polymorphism, SNP)结果提示患儿的细胞染色体 11p15.5p15.4 区部分片段缺失,其染色体核型为(arr[hg19]11p15.5p15.4(1972205-5856434)×1~2)(图 2),确诊 BWS 综合征,父母的 SNP 检测均

无异常。孕 17 周常规行羊水穿刺提示染色体核型及荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检查未见异常。孕 22 周 B 超提示胎儿双肾增大(左肾 3.1 cm × 1.8 cm × 1.8 cm,右肾 2.8 cm × 1.7 cm × 1.7 cm),孕 24 周诊断妊娠期糖尿病,饮食控制血糖满意,孕 32 周发现羊水过多,羊水指数 21.7 cm。其母既往孕早期胚胎停育 3 次,1 次胚胎染色体检查提示 21-三体综合征。父母均健康,否认家族遗传病史,否认放射线、毒物接触史。

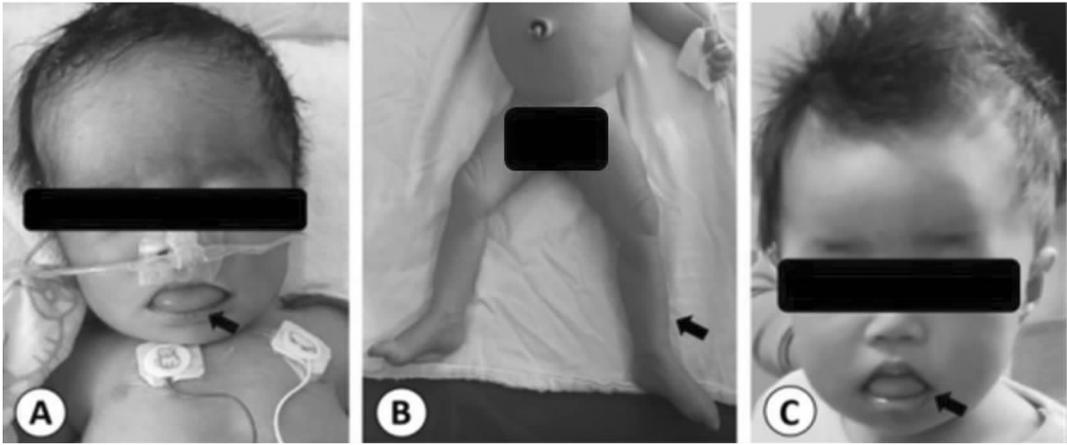
新生儿期诊疗经过:入院后监测患儿血糖正常范围,评估巨舌对呼吸及喂养的影响,给予维持气道开放、鼻导管吸氧等对症治疗,患儿呼吸困难很快缓解,能自行缓慢完成奶量。患儿生后即存在贫血,考虑与其母完全性前置胎盘胎母失血有关,给予输血治疗后纠正。完善肝肾功能、电解质、甲状腺功能评估常规代谢指标均正常。完善腹部 B 超、肾上腺 B 超、心脏彩超、听力筛查等相关检查除外其他脏器畸形。生后第 8 天,患儿无呼吸困难,病情稳定,准予出院。

婴幼儿期的随访资料:患儿出院后规律随访,监测其第 3、6、9、13、18、24 月龄体重、身高、头围均位于同年龄、同性别第 10~90 百分位,同期行 Gesell 测评均正常。间隔 3 月评估患儿肝肾功能、尿钙水平、血脂水平均正常。于生后第 6、12 月龄随访患儿左下肢与右下肢长度均相差 2 cm,18 月龄行双下肢 X 线片提示左侧股骨长 162.7 mm,胫骨 142.6 mm,右侧股骨长 151.5 mm,胫骨 134.8 mm,双下肢总长度相差 1.9cm,双下肢长度差异随年龄增长无变化,对下肢的大运动发育无影响,骨科专业建议暂不予干预。患儿舌体大,外伸(图 1C),12 月随访时能说

“爸,妈”等单字,但存在吐字不清,考虑到患儿舌体增大已一定程度上影响其语言发育,与 18 月龄于口腔专科行舌体缩小手术。

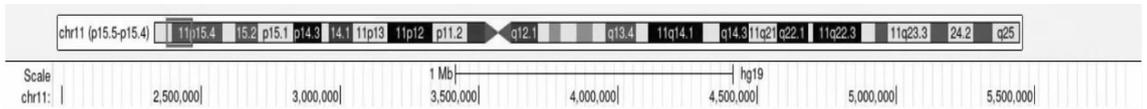
肿瘤监测方面,患儿出院后每 3 月进行腹部

B 超、肾上腺 B 超及生殖系统 B 超监测均正常,血甲胎蛋白水平逐渐降低且均处于正常水平。目前随访至 24 月龄未发现肿瘤生长。



A:新生儿期舌体大; B:新生儿期左下肢较对侧长,左下肢肥大; C:13 月龄随访时患儿特殊面容

图 1 本文 BWS 患儿的特殊体征



患儿染色体核型为  $arr[ hg19 ] 11p15. 5p15. 4 (1972205-5856434)$ , 其中  $chr11: 1972205-2800000$  位于  $11p15. 5$ ,  $chr11: 2800000-5856434$  位于  $11p15. 4$ 。图中红框处为缺失位置。

图 2 本文 BWS 患儿染色体缺失序列示意图

### 讨论

BWS 首次由 Beckwith 于 1963 年报道,文献报道其发病率为  $1/13\ 700$ <sup>[2]</sup>。此病特征是胎儿、新生儿期即出现过度生长及婴幼儿期、儿童期伴发癌症倾向,早期诊断及后期规律进行个体化的随访对患儿的预后及生存质量具有重要的意义。近年来,国内报道本病病例数量逐渐增多,但多数确诊时间晚,缺乏长期随访资料。2013 年国内报道 1 例 BWS 患儿并规律随访至 17 月龄,但诊断时间为生后 5 个月<sup>[3]</sup>。本文病例为新生儿期诊断,生后即制定有针对性的随访计划并已规律随访至 24 月龄,临床资料完整。

#### 一、产前高危因素及临床早期识别

BWS 的发病没有种族差异性,男女发病率相同,10% ~ 15% 存在家族史,并在同卵双胞胎妊娠及应用辅助生殖技术的人群中发病率高<sup>[4-8]</sup>。产前识别 BWS 的要点为:(1)阳性家族病史;(2)辅助生育技术;(3)单卵双胞胎;(4)母亲妊娠期并发症(妊娠期糖

尿病,子痫)<sup>[9]</sup>;(5)超声征象<sup>[10]</sup>。存在以上高危因素时产科医师应对产妇进行遗传咨询,必要时需要进行羊水穿刺或者脐血穿刺送检染色体核型分析及 SNP 检测<sup>[11]</sup>。本病例中患儿发生 BWS 的产前高危因素有试管婴儿、母亲合并妊娠期糖尿病,孕 32 周超声提示羊水过多,肾脏增大。有必要知情同意后进行脐血穿刺送检 SNP 检测以做到宫内确诊。

新生儿科医生可以通过典型的临床表现和体征初步诊断 BWS。主要表现包括(1)巨舌;(2)腭裂;(3)巨大儿;(4)腹壁缺损(包括脐疝及脐膨出);(5)腹部脏器肥大;(6)胚胎源性肿瘤;(7)偏侧生长发育过度。次要表现主要包括(1)妊娠表现:羊水多,胎盘增大,早产;(2)新生儿低血糖;(3)腹直肌分裂;(4)火焰痣;(5)心脏肥大及先天性心脏病;(6)耳部皱褶;(7)骨龄提前<sup>[11-12]</sup>。符合 3 项主要表现或 2 项主要表现 + 1 项次要表现即可进行临床诊断。BWS 患儿临床特征的发生率见表 1。

表 1 BWS 临床特征发生率

临床特征	发生率 (%)
巨舌 <sup>[13-14]</sup>	80 ~ 99
腹壁缺陷, 脐疝, 脐膨出 <sup>[15-16]</sup>	80
肾脏畸形, 肾肥大, 肾功能异常 <sup>[17]</sup>	59
巨大儿 <sup>[14]</sup>	50
新生儿低血糖 <sup>[13]</sup>	50
耳廓皱褶 <sup>[14]</sup>	30
火焰痣 <sup>[14]</sup>	30
心脏肥大, 心脏畸形 <sup>[13]</sup>	20

## 二、BWS 的精准诊疗

BWS 是一种由于 11p15.5 区母源性或父源性印记基因表达缺陷所致的一种生长调节性疾病。其主要涉及 2 个印记区域:(1)IC2 甲基化缺失从而引起 KCNQ1OT1 基因的过度表达,进而导致 KCNQ1 及 CDKN1C 基因的表达降低;(2)IC1 超甲基化引起 IGF2 过度表达和抑制基因 H19 表达降低<sup>[1]</sup>。文献报道中<sup>[6]</sup>,CDKN1C 的低甲基化发生机率最大(50%),其次为父源性单亲二倍体(UPD)(20%)以及 H19 的超甲基化(2~7%),而类似于本病例的染色体断裂、畸变只占约 1%~2%。BWS 确诊可依靠染色体核型分析联合染色体微阵列,必要时进行 DNA 甲基化分析,甚至可针对 CDKN1C 基因进行单独检测,临床医生可根据具体情况选择检测方法。但需要注意的是,目前现有的检测方法均不能同时覆盖所有基因分型,即使所有遗传学检测均阴性,仍不能完全除外 BWS<sup>[6]</sup>。与此同时,不同的表型与基因型相关。根据患儿的临床表型可与其基因型进行相互印证,对制定有针对性的随访方案提供参考,目前已知基因型与表型的关系见表 2。

表 2 BWS 基因型与表型的关系

临床表型	基因型
偏侧生长过度	UPD;IC1 超甲基化;IC2 甲基化缺失
腭裂	CDKN1C 突变
脐膨出	CDKN1C 突变
肿瘤:Wilm's 瘤,肝母细胞瘤	UPD;IC1 超甲基化
发育迟缓	11p15 片段重复

本患儿生后即发现具备巨舌、偏侧生长发育过度 2 项主要表现,同时具备火焰痣、耳部皱褶 2 项次要表现,临床诊断 BWS 成立,SNP 结果符合 BWS 的遗传学改变,新生儿期即实现了早期诊断。本患儿 SNP 提示其存在 11p15.5p15.4 区大片段缺失,考虑存在母源性整片段缺失,引起父源性片段的过表达,

该染色体区域存在多个甲基化位点,理论上其临床表型应与父源性单亲二倍体(UPD)相似,在现有病例报道中较为少见,罹患肿瘤的风险较大。

## 三、不同阶段的临床管理要点

BWS 患儿预后相对良好,但患者儿童期胚胎性肿瘤的发病率较高,可合并舌大、肢体不等长、脐疝等畸形影响患儿发育及生活质量,需要专业医疗人员长期的监测及指导。

1. 新生儿期:新生儿期的诊疗重点为监测血糖、评估巨舌程度及对脏器发育畸形进行排查。BWS 患儿低血糖的发生率约 50%,其机制可能与胰岛素样生长因子 2 的过度表达有关,多数程度较轻为自限性<sup>[13,18]</sup>。评估巨舌程度需观察是否阻塞气道引起呼吸困难及喂养困难。BWS 可合并严重的脐膨出、腹壁缺损及心脏畸形,故应尽早完善腹部超声及心脏彩超,评估是否需要外科干预。听力异常在 WBS 患儿中的发病率虽低,但诊断及干预的延误可引起患儿语言发育落后及智力发育迟缓,故应早期筛查<sup>[18]</sup>。随着更多基因型与表型关系的明确,建议尽快明确其基因型以制定有针对性的监测计划。更重要的是要进行充分的医患沟通,树立家长的信心,明确长期规律随访的重要性。

2. 婴幼儿期:应重点进行体格及神经心理发育监测。BWS 患儿发生智力障碍的风险较低,仅进行常规监测即可<sup>[18]</sup>。应重点关注患儿偏侧肢体发育过度是否影响其大运动发育,必要时应及时进行外科专科评估。巨舌可影响患儿语言发育,必要时应进行语言训练及外科干预<sup>[13,19]</sup>。BWS 患儿发生甲状腺功能减低、高脂血症及高尿钙的风险略增高,应进行常规筛查<sup>[18]</sup>。

3. 肿瘤的监测:肿瘤的监测是本病的重点。BWS 患儿肿瘤的总发生率约为 7.5%,最常见的为 Wilms 瘤,占 43%,其次为肝母细胞瘤(20%),以及肾上腺腺瘤(7%)<sup>[19-22]</sup>。BWS 患儿常见发生肿瘤的时间为 5~10 岁,其中 95% 的肿瘤发生在 8 岁前,故早期诊断可以实现对肿瘤的早期发现<sup>[22]</sup>。

针对肿瘤的监测通常采用影像学与血清学相结合的方式,但因肿瘤种类较多,部分肿瘤缺少特异性的肿瘤标志物,而影像学对于监测早期肿瘤存在一定的局限性,故肿瘤的监测是 BWS 患儿诊治中的难点。基因型的确定可以帮助制定更有针对性的监测计划。目前已知 BWS 基因型与肿瘤的关系见表 3。监测甲胎蛋白的变化趋势可协助诊断肝母细胞瘤。

腹部 B 超通常用于监测 Wilms 瘤,肾上腺皮质激素的测定及肾上腺 B 超可用于监测肾上腺皮质肿瘤的发生<sup>[19,22-23]</sup>。

综上所述,BWS 患儿出生后不同阶段的评估和随访内容侧重点不同,需要分阶段制定评估方案。BWS 患儿诊断及随访流程见图 3。BWS 患儿的院外随访任务是系统、长期的,需要医生对患儿家长进行充分、有效的宣教与沟通并建立良好的医患关系。

表 3 基因型与肿瘤的关系

肿瘤及基因型	发生率(%)	平均发病年龄(months)
Wilm's 瘤 <sup>[21]</sup>		
IC1 超甲基化	24	24
UPD	7.9	24
肝母细胞瘤 <sup>[21]</sup>		
IC2 甲基化缺失	3.5	<30
UPD	0.7	<30
神经母细胞瘤 <sup>[21]</sup>		
CDKN1C 突变	2.8	—

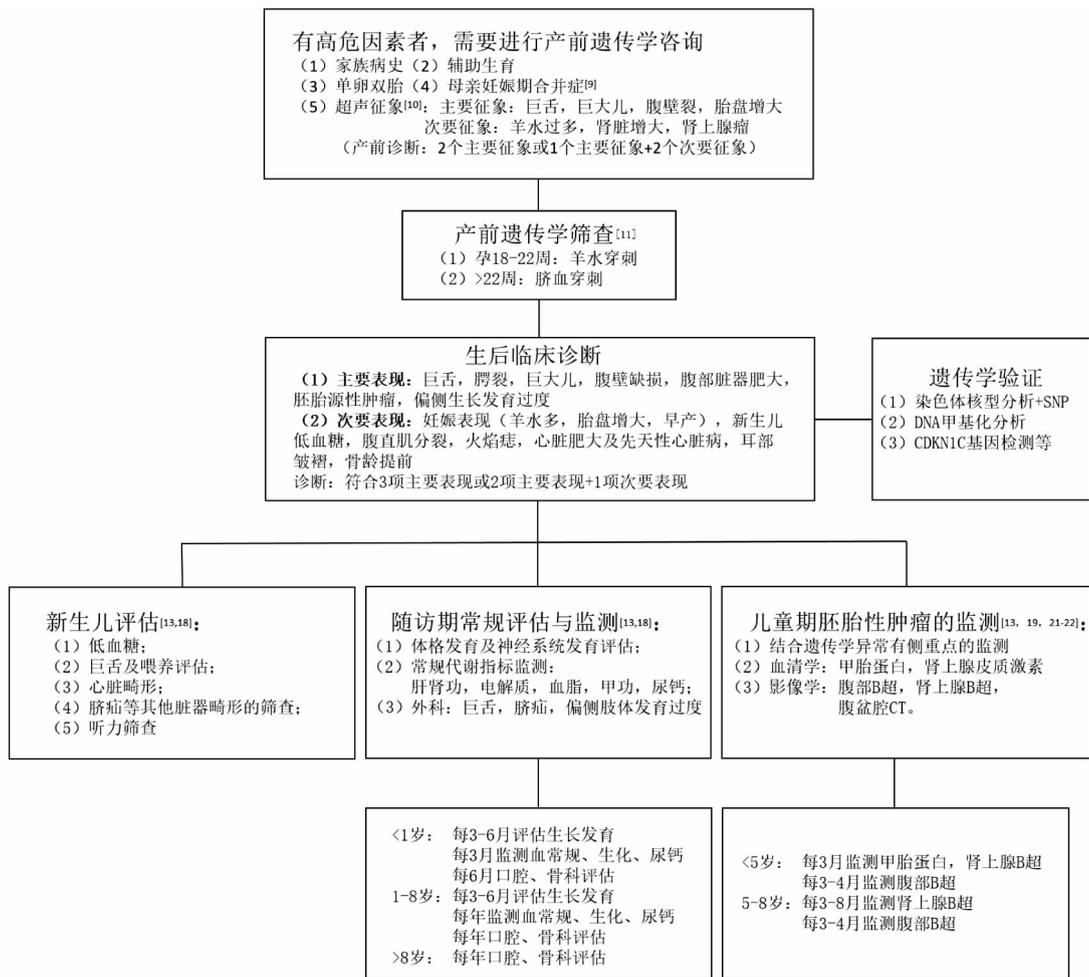


图 3 BWS 患儿诊断及随访流程图

参 考 文 献

- Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, et al. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24:183-190.
- Beckwith JB, Perrin EV. In situ neuroblastomas; a contribution to the natural history of neural crest tumors. *Pathol*, 1963, 43:1089-1104.
- 谢新宝, 许丹, 刘仁超, 等. Beckwith-Wiedemann 综合征 1 例并文献复习. *中国循证儿科杂志*, 2013, 8:5054.

- Soejima H, Higashimoto K. Epigenetic and genetic alterations of the imprinting disorder Beckwith-Wiedemann syndrome and related disorders. *J Hum Genet*, 2013, 58:402-409.
- Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet*, 2010, 18:8-14.
- Enklaar T, Zabel BU, Prawitt Dirk. Beckwith-Wiedemann syndrome: multiple molecular mechanisms. *Expert Rev Mol Med*, 2006, 8:1-19.
- Blik J, Alders M, Maas SM, et al. Lessons from BWS twins; complex maternal and paternal hypomethylation and a common source of

- haematopoietic stem cells. *Eur J Hum Genet*,2009,17:1625-1634.
- 8 Talaulikar VS, Arulkumaran S, Reproductive outcomes after assisted conception. *Obstet Gynecol Surv*,2012,67:566-583.
- 9 Petry CJ, Ong KK, Dunger DB. Does the fetal genotype affect maternal physiology during pregnancy? . *Trends Mol Med*,2007,13:414-421.
- 10 Chen CP. Prenatal findings and the genetic diagnosis of fetal overgrowth disorders: Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Sotos syndrome, and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*,2012,51:186-191.
- 11 Chen CP. Syndromes and disorders associated with omphalocele(I) : Beckwith-Wiedemann syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*,2007,46:96-102.
- 12 Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010, 154:343-354.
- 13 Mussa A, Candia SD, Russo S, et al. Recommendations of the Scientific Committee of the Italian Beckwith-Wiedemann Syndrome Association on the diagnosis, management and follow-up of the syndrome. *Eur J Med Genet*,2016,59:52-64.
- 14 Matthew Z, Elton C, Cassar D. Bechwith-Wiedemann Syndrome Review:A Guide for the Neonatal Nurse. *Neonatal Network*,2017,36:129-133.
- 15 Heggie AA, Vujcich NJ, Portnof JE, et al. Tongue reduction for macroglossia in Beckwith Wiedemann syndrome: review and application of new technique. *Int J Oral Maxillofac Surg*,2013,42:185-191.
- 16 Moreira-Pinto J, Pereira JF, Osorio A, et al. Bechwith-Wiedemann syndrome, delayed abdominal wall closure, and neonatal intussusception—case report and literature review. *Fetal Pediatr Pathol*,2012,31:448-452.
- 17 Mussa A, Peruzzi L, Chiesa N, et al. Nephrological findings and genotype-phenotype correlation in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Nephrol*,2012,27:397-406.
- 18 Gizewska M, Wilk M, Patalan M, et al, The significance of molecular studies in the long-term follow-up of children with beckwith-wiedemann syndrome. *Turk J Pediatr*,2014,56:177-182.
- 19 Pappas JG. The clinical course of an overgrowth syndrome, from diagnosis in infancy through adulthood: the case of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2015,45:112-117.
- 20 MacFarland SP, Duffy KA, Bhatti TR, et al. Diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome in children presenting with Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*,2018,65:e27296.
- 21 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*,2016,176:142-149.
- 22 MacFarland SP, Mostoufi-Moab S, Zellely K, et al. Management of adrenal masses in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Blood Cancer*,2017,64:e26432.
- 23 Kalish JM, Dearnorff MA. Tumor screening in Beckwith-Wiedemann syndrome-To screen or not to screen? *Am J Med Genet A*,2016,170:2261-2264.

(收稿日期:2021-07-28)