

Olgu sunumu

Beckwith-Wiedemann Sendromu'nda Cerrahi Gerektiren Dil Büyüklüğü

Nesibe ANDIRAN ¹, Halise AKÇA ¹, Sadi TÜRKAY ¹, Nedim SARIFAKIOĞLU ²

¹ Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

² Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS) 11p15,5 lokusundaki genleri etkileyen epigenetik olaylar veya mutasyonlar sonucu oluşan nadir bir genetik hastalıktır.

Çoğunlukla sporadiktir, az bir kısmı ailevi geçiş gösterir. Makrozomi, makroglossi ve karın ön duvarı defektleri üç ana bulgusudur ve makroglossi kraniyofasial anomalilerin içinde en sık görülenidir.

Sporadik BWS'li bebeklerin önemli bir kısmının yardımcı üreme teknikleri [in-vitro fertilizasyon (IVF)-hücre içi sperm enjeksiyonu (ICSI)] kullanılarak doğmuş olması dikkat çekmiş ve yardımcı üreme teknikleri ile BWS arasında ilişki gösterilmiştir.

Burada ICSI gebeliği olan ve 5 yaşında iken ağır dil büyüklüğü nedeni ile gelerek BWS tanısı alıp, buna yönelik cerrahi gerektiren bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Beckwith-Wiedemann sendromu, makroglossi, yardımcı üreme teknikleri

ABSTRACT

Macroglossia which is requiring surgery in Beckwith-Wiedemann Syndrome

Beckwith-Wiedemann Syndrome is a rare genetic disorder due to disruption of the genomic imprinting of one or more genes or mutations at 11p15.5 locus. Most cases are sporadic, only few are familial. BWS is characterized mainly by macroglossia, macrosomia and abdominal wall defects. Macroglossia is the most common one among the craniofacial anomalies.

It was noticed that most patients with sporadic BWS are the product of conceptions with assisted reproductive technologies and the association between BWS and assisted reproductive technologies is confirmed with many studies.

Here, we report a 5 years old female patient, presented with severe macroglossia which required "wedge resection" and diagnosed as BWS, who was the product of an intracytoplasmic sperm injection pregnancy.

Key Words : Beckwith-Wiedemann syndrome, macroglossia, assisted reproductive technologies

GİRİŞ

Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS), yaklaşık 1/15.000 prevelansında görülen nadir bir genetik hastalıktır. Bu sendrom ilk olarak 1963'de Beckwith ve 1964'de de Wiedemann tarafından tanımlanmıştır^{1,2}. BWS insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2)'yi kodlayan bölge olan 11p15,5 lokusundaki "imprinting" genleri etkileyen epigenetik olaylar veya mutasyonlar sonucu oluşan bir hastalıktır³. Çoğunlukla sporadiktir (%85), az bir kısmı (%15) ailevi geçiş gösterir⁴. BWS'nin her iki cinste görülme sıklığı eşittir⁵.

Sporadik BWS'lu bebeklerin önemli bir kısmının yardımcı üreme teknikleri [in-vitro fertilizasyon (IVF) hücre içi sperm enjeksiyonu (ICSI)] kullanılarak doğmuş olması dikkat çekmiş ve yardımcı üreme teknikleri ile BWS arasında ilişki gösterilmiştir⁶.

Makrozomi, makroglossi, ve karın ön duvarı defekti (omfalosel veya umbilikal herni) BWS'nin üç ana bulgusudur¹.

Makroglossi, kraniyofasial anomaliler içinde en sık (%97,5) görülenidir^{7,8}.

Burada ICSI gebeliği olan ve 5 yaşında iken ağır dil büyüklüğü nedeni ile gelerek BWS tanısı alıp,

buna yönelik cerrahi gerektiren bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

Beş yaşında kız hasta doğuştan dil büyüklüğünün olması ile başvurdu. Buna bağlı konuşmada zorlanıyor, ayrıca dili ağız içine tam sığmadığı ve sürekli dışarıda kaldığı için utanıyordu.

Aralarında ikinci dereceden akrabalık bulunan sağlıklı baba ve annenin 1. gebeliğinden, sperm hareketlerinin az olması nedeni ile ICSI yöntemi uygulanarak oluşan gebelikten 37 haftalık, sezaryen ile, 3500 gr olarak doğduğu öğrenildi.

Üç günlükken dil büyüklüğüne bağlı beslenmesinde sorun olması nedeni ile hastaneye gittikleri, bu sırada sarılığının saptandığı, resmi güvence sorunu nedeni ile yatırılmayıp ilaç tedavisi verildiği, bebeklik döneminde kan şekeri düşüklüğü açısından bakılmadığı, umbilikal hernisinin olduğu ve izleminde düzeldiği öğrenildi.

Ondört aylıkken yürüdüğü, bir yaşında kelimeleri söylemeye başladığı, ancak 3 yaşında iken tam olarak konuştuğu öğrenildi.



Resim 1. Hastanın ameliyat öncesi büyük dilinin görünümü

Fizik incelemede;

Hastanın boyu: 115 cm (90-97 p), vücut ağırlığı: 26 kg (>97 p), takvim yaşı: 5 yaş, boy yaşı: 6-6,5 yaş, kemik yaşı: 3,5-4 yaş, ideal kilo: 21 kg, boya göre ideal ağırlık %: %120 idi. Kaba yüz görünümü mevcuttu, dil aşırı büyük ve ağız içine sığmıyordu (Resim 1). Kulak memelerinde ve kulak arkasında lineer çizgilenmeler (creases) mevcuttu (Resim 2, 3). Karaciğer kosta altında 1-2 cm ele geliyor, dalak palpe edilmiyordu. Diğer sistem bulguları doğaldı.



Resim 2. Hastanın kulak arkasındaki lineer çizgilenmenin görünümü



Resim 3. Hastanın kulak memesindeki lineer çizgilenmenin görünümü

Laboratuvar tetkiklerinde;

Glu:78/85 mg/dL, insülin:3,4 µIu/mL, ALT:16,5 (1-31) U/L, AST:22 (1-32) U/L, GGT:17,8 U/L (5-40) olarak normal sınırlarda idi. Tan kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri normaldi. 3 yaşında iken başka bir hastanede bakılan idrar kan amino asit (İKAA), idrarda mukopolisakkarit düzeyi normaldi. Hastanın ekokardiyografisi normal bulundu.

Abdominal USG'de karaciğer normalden büyük saptandı. (Karaciğer sağ lob kraniyo-kaudal uzun aksı 129 mm olup, normalden büyüktür. Parankim ekosu homojendir. Dalak uzun aksı 94 mm. Böbrekler normal boyutlarındadır).

Alfa fetoprotein (AFP) düzeyi 1,4 IU/ml (0-7) olarak normal sınırlarda bulundu. Dilinin aşırı büyük olması ve konuşma problemi oluşturması nedeni ile dile plastik cerrahi tarafından "wedge rezeksiyon" yapıldı. 4x3x2 cm olarak çıkarılan dil materyali, hipertrofik kas demetleri olarak rapor edildi. Ameliyat sonrası hastanın konuşması rahatladı, ağzını rahatça kapatır hale geldi (Resim 4). Okuma-yazmayı öğrenen ve dersleri orta düzeyde olan hastamız halen ilköğretim 1. sınıfa devam ediyor.



Resim 4. Hastanın ameliyat sonrası görünümü

TARTIŞMA

Nadir görülen genetik bir hastalık olan BWS'de makrozomi, makroglossi, ve karın ön duvarı defekti üç ana bulgudur¹.

Dilin aşırı büyük olması olan makroglossi, hastaların %97,5'inde görülür ve hem estetik hem de fonksiyonel sorun yaratabilir^{7,8}. Dil büyüklüğüne bağlı klinik bulgular genelde konuşma ve nefes almada zorluk, mandibular hareket kısıtlılığı gibi fonksiyonel bozukluklardır. Beslenme zorluğuna bağlı olarak gelişim duraklaması olabilir⁹. Dilin belirgin görünümü ve neden olduğu kötü telaffuz psikolojik etkilenme yapabilir^{10,11}. Birçok cerrahi yaklaşımın amacı ameliyatla dili küçültmektir. Dil küçültme ameliyatı yapılırken lingual sinir ve hipoglossal arterin korunması önemlidir.

Makrozomi bebeğin aşırı iri olmasıdır ve özellikle bebeğin uzun boylu olması dikkat çekicidir. Diya-

betik anne bebeklerinden, annede hiperglisemi veya herhangi bir endokrin sorunun bulunmaması ile ayrılır. Karın duvarı defektleri; omfalosel ve umblikal herni (göbek fıtığı) şeklindedir. Omfalosel; karın duvarının, umblikal ve supraumblikal kısımları arasından periton ve amniyotik membranla örtülü bir kese içine karın organlarının fıtıklaşmasıdır.

Bu üç ana bulguya ek olarak, hastalarda neonatal hipoglisemi, hemihipertrofi, hepatosplenomegali, nefromegali, kardiyak anomaliler, adrenal sitomegali, pankreas hücre hiperplazisi, fasiyal nevüs flammeus ve kulak memesinde pili (lineer çizgilenmeler) oluşumu görülür.

BWS'de insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü-2 (IGF2) yapımında anormallik-aşırılık vardır. IGF-2'nin yapımındaki dengesizlik nedeni ile jigantizm ve organomegali ortaya çıkar¹²⁻¹⁵. Langerhans adacıklarında beta hücre hiperplazisi, bazı olgularda nesidioblastozis mevcuttur¹⁴. Buna bağlı olarak fazla yapılan insülin sonucu yenidoğan döneminde başlayan ve aylarca sürebilen "hiperinsülinemik hipoglisemi" oluşabilir^{12,14}.

Bu çocuklarda, özellikle hemihipertrofi mevcut ise embriyonal neoplazi gelişim riski yüksektir. Özellikle Wilm's tümörü sık görülür¹⁶. Bunun dışında hepatoblastoma, nöroblastoma, adrenokortikal karsinom, rabdomyosarkom da gelişebilecek neoplaziler arasında sayılabilir¹. Hastamızın riski daha da arttıran hemihipertrofisi olmamakla birlikte, yine de yaşamın değişik evrelerinde embriyonel tümör gelişim riskinin olması nedeni ile periyodik olarak abdominal USG ve AFP düzeyleri ile takibi planlandı.

Literatürde BWS ile birlikte farklı bulguların eşlik ettiği olgular rapor edilmiştir.

Bas ve ark. BWS klinik tanısı alan 4'ü kız 4'ü erkek 8 hastayı, ortalama 33 aylık bir süreçte izlemişler, olguların tümünde makroglossi, kulak lobunda enine çizgilenme ve kulak arkasında zimba deliği şeklinde çukurlanmalar tespit etmişlerdir. Karın ön duvar defekti ve iri doğum öyküsü 5, hemihipertrofi 6, jigantismi 4 olguda saptamışlardır. İki olguda yenidoğan döneminde hiperinsülinemik hipoglisemi ve farklı 2 olguda ise konjenital primer hipotiroidi belirlemişlerdir¹⁷. Khatib ve ark. BWS ile birlikte akut lenfositik lösemi olan 3 yaşında bir çocuk olgu sunmuşlardır¹⁸. Bu sendromda ALL oluşumunda insülin büyüme faktörünün rol alabile-

ceğini belirtmişlerdir¹⁸. Baldisserotto ve ark. BWS ve bilateral adrenal feokromositoma olan bir olgu sunmuşlar, olgunun doğumunda sağ hemihipertrofi, nefromegali, umblikal herni, hipoglisemi epizodları dışında başka klinik bulgu bulunmazken, çocuk 6 yaşına geldiğinde adrenal bezde genişleme tespit etmişlerdir¹⁹. Akata ve ark. ilk olarak bir yenidoğan olguda BWS ile birlikte "bilateral benign adrenal makrokist" tespit etmişlerdir²⁰. Anoop ve ark. BWS ile birlikte "bilateral benign hemorajik adrenal kist" tarif etmişlerdir²¹. Takano ve ark. BWS görülen bir yenidoğan olguda beraberrinde büyüyen karaciğer kisti saptamışlardır²².

Sporadik BWS ile yardımcı üreme teknikleri arasında ilişki gösterilmiştir^{6,23-25}. Bu hastalarda yardımcı üreme tekniği kullanım oranı %4 civarındadır²³⁻²⁵. İn vitro fertilizasyon, embriyo transferi ve intrastoplazmik sperm enjeksiyonunun 11p15 lokusunda epigenetik ve kodlama değişikliklerine neden olarak BWS riskini arttıracak gösterilmiştir²³⁻²⁵. Yardımcı üreme tekniğinde kullanılan besi yerlerindeki metionin miktarının DNA metilasyonuna olan etkisi ile epigenetik değişimler oluşabilmekte ve DNA kodlanması etkilenmektedir²⁶⁻²⁸. Overlerin stimülasyonu da riskin artmasına neden olmaktadır^{26,29,30}. Moleküler çalışmalar IVF-BWS ilişkisinin maternal DMR2'deki hipometilasyona bağlı olduğunu göstermiştir^{23,31}. Başka bir çalışmada yardımcı üreme tekniği ile doğan BWS'li hastalarda 11p15 lokusu haricinde başka epigenetik defektlerin olduğu da gösterilmiştir³². Chen ve ark. fetal aşırı büyüme, omfalosel, lumbosakral myelomeningosel ile prenatal tanının mümkün olduğunu, özellikle yardımcı üreme tekniği kullanılan bebeklerin prenatal dönem ve doğum anında dikkatli incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır¹⁵. Dil büyüklüğü ile başvuran hastamızda iyi bir öykü ile yakalanan doğum haftasına göre iri olması, düzelmiş umblikal hernisinin bulunması, fizik incelemede saptanan kulak memesi ve kulak arkasındaki lineer çizgilenme ile BWS tanısına ulaşıldı. Ayrıca gebeliğin oluşumunda ICSI yönteminin kullanılması da bu tanımızı güçlendirdi.

Sonuç olarak dil büyüklüğü olan hastalarda BWS'nin akılda tutulması, öykü ve fizik incelemede sendroma yönelik ipuçlarının aranması ve olası neoplazi gelişimi riski nedeni ile bu hastaların izlemi önem taşıdığından tanının atlanmaması gereklidir.

REFERANSLAR

1. Beckwith JB. Extreme cytomegaly of adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas and leydig cell hyperplasia: Another syndrome? Presented at the Annual Meeting of the western Society for Pediatrics Research 1963.
2. Wiedemann Hr. Familial Malformation Complex With Umbilical Hernia and Macroglossia--A "New Syndrome"? J Genet Hum 1964;13: 223-32.

3. Reish O, Lerer I, Amiel A. Wiedemann-Beckwith syndrome: further prenatal characterization of the condition. Am J Med Genet 2002;107: 209-13.
4. Richard CW 3rd, Boehnke M, Berg DJ, Lichy JH, Meeker TC, Hauser E, et al. A radiation hybrid map of the distal short arm of human chromosome 11, containing the Beckwith-Wiedemann and associated embryonal tumor disease loci. Am J Hum Genet 1993;52:915-21.

5. Gomes MV, Ramos ES. Beckwith-Wiedemann syndrome and isolated hemihyperplasia. *Sao Paulo Med J* 2003;121: 133-8.
6. Derek Lim, Sarah C. Bowdin, Louise Tee, Kirby GA, Blair E, Fryer A, et al. Clinical and molecular genetic features of Beckwith-Wiedemann syndrome associated with assisted reproductive technologies, *Human Reproduction* 2009;1: 1-7.
7. Engstrom W, Lindham S, Schofield P. Wiedemann Beckwith Syndrome. *Eur J Pediatr* 1988;147: 450-7.
8. Castillo-Morales R. Die Orofacial Regulationstherapie. Munchen, Germany: Pflaum Verlag; 1991.
9. Clauser L, Galie' M, Curioni C. Lymphangioma of the tongue. A case report. *Rivista Italiana di Chirurgia Plastica* 2000;32: 157-9.
10. Menard RM, Delarie J, Schendel SA. Treatment of the craniofacial complications of Beckwith Wiedemann syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1995;96: 27.
11. Siddiqui A, Pensler JM. The efficacy of tongue resection in treatment of symptomatic macroglossia in the child. *Ann Plast Surg* 1990;25: 14.
12. Hussain K, Cosgrove KE, Shepherd RM, Luharia A, Smith VV, Kassem S. Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic beta-cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4376-82.
13. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol* 2000;24: 164-71.
14. Fukuzawa R, Umezawa A, Morikawa Y, Kim KC, Nagai T, Hata J. Nesidioblastosis and mixed hamartoma of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome: case study including analysis of H19 methylation and insulin-like growth factor 2 genotyping and imprinting. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4: 381-90.
15. Chen CP, Lin SP, Hwu YM, Chang TY, Wang W. Prenatal identification of fetal overgrowth, abdominal wall defect, and neural tube defect in pregnancies achieved by assisted reproductive technology. *Prenat Diagn* 2004;24: 396-8.
16. O'Connor C, Levine D. Case 49: Beckwith-Wiedemann syndrome. *Radiology* 2002;224: 375-8.
17. Bas F, Kayserili H, Darendeliler F, Tükel T, Bundak R, Eryılmaz SB, ve ark. Beckwith Wiedemann sendromlu 8 olguda klinik/genetik yaklaşım ve izlem süreci. *İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 2000;63: 181-7.
18. Khatib Z, Levi A, Pefkarou A, Escalon E. Acute lymphocytic leukemia in a child with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26: 45-7.
19. Baldisserotto M, Peletti AB, Angelo de Araujo M, Pertence AP, Dora MD, Maciel EO, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and bilateral adrenal pheochromocytoma: Sonography and MRI findings. *Pediatr Radiol* 2005;35: 1132-4.
20. Akata D, Haliloglu M, Ozmen MN, Akhan O. Bilateral cystic adrenal masses in the neonate associated with the incomplete form of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Radiol* 1997;27: 1-2.
21. Anoop P, Anjay MA. Bilateral benign haemorrhagic adrenal cysts in Beckwith-Wiedemann syndrome: Case report. *East Afr Med J* 2004;81: 59-60.
22. Takano H, Sato Y, Kao SC, D'Alessandro MP. Enlarging giant liver cyst in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Radiol* 1997;27: 619-20.
23. 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: 156-60.
24. 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 KCN10T gene. *Am J Hum Genet* 2003;72: 1338-41.
25. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W et al. et al. Beckwith- Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet* 2003;40: 62-4.
26. Menezo Y Jr, Viville S, Veiga A. Epigenetics and assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2006;85: 269.
27. Wolff GL, Kodell RL, Moore SR, Cooney CA. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice. *FASEB J* 1998;12:949-57.
28. Niemitz EL, Feinberg AP. Epigenetics and assisted reproductive technology: a call for investigation. *Am J Hum Genet* 2004;74: 599-609.
29. Chang AS, Moley KH, Wangler M, Feinberg AP, DeBaun MR. Association between Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproductive technology: a case series of 19 patients. *Fertil Steril* 2005;83: 349-54.
30. Ludwig M, Katalinic A, Gross S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005;42: 289-91.
31. Sutcliffe AG, Peters CJ, Bowdin S, Luharia A, Cooper W et al. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders: a preliminary British survey. *Hum Reprod* 2006;21: 1009-11.
32. Rossignol S, Steunou V, Chalas C, Kerjean A, M Rigolet M, E Viegas-Pequignot E, et al. The epigenetic imprinting defect of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome born after assisted reproductive technology is not restricted to the 11p15 region. *J Med Genet* 2006;43: 902-7.

Yazışma adresi:

Dr. Halise AKÇA
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çankaya-Ankara
e-mail: haliseakca@gmail.com
Yazının geldiği tarih : 16.04.2009
Yayına kabul tarihi : 27.10.2009