

## Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Beckwith-Wiedemann

Synonimy: BWS, zespół przepuklina pępowinowa – makroglosja – gigantyzm, zespół Wiedemann-Beckwith (ang. Beckwith-Wiedemann syndrome)

OMIM: 130650

ORPHA kod: 116

ICD-10: Q87.3

### Definicja choroby

Zespół Beckwith-Wiedemann (BWS) jest rzadkim, genetycznie uwarunkowanym, wrodzonym zaburzeniem rozwojowym. Stanowi przykład choroby spowodowanej nieprawidłowym imprintingiem genomowym. W warunkach fizjologicznych proces ten, poprzez modyfikacje epigenetyczne, prowadzi do wyciszenia (piętnowania) niektórych alleli, skutkując monoalleliczną ekspresją genów pochodzących tylko od jednego rodzica. Za regulację ekspresji genów ulegających piętnowaniu odpowiadają centra imprintingowe (IC). Zaburzenia metylacji w obrębie IC1 i/lub IC2 chromosomu 11p15 prowadzą do nieprawidłowej ekspresji genów znajdujących się w tym regionie i stanowią główną przyczynę BWS. Do typowych objawów zespołu należy m.in. makrosomia, hemihiperplazja, makroglosja, przepukliny brzuszne. Występuje podwyższone ryzyko onkologiczne. U części noworodków stwierdza się hipoglikemię. Większość cech fenotypowych jest najbardziej nasiloną w pierwszych latach życia i w tym okresie ustalane jest zwykle rozpoznanie zespołu.

Etiologia. Podłoże  genetyczne. Sposób dziedziczenia

Większość przypadków BWS występuje sporadycznie (85%) i najczęściej związane jest z nieprawidłową metylacją regionu 11p15. U około 50% chorych stwierdza się hipometylację IC2, u 5-10% hipermetylację IC1, a u 20% uniparentalną ojcowską disomię (UPDpat). Do rzadszych przyczyn BWS należą strukturalne aberracje chromosomowe (duplikacje, delecje,

inwersje, translokacje), a także mutacje genu CDKN1C. U części pacjentów występuje mozaicyzm somatyczny, często niskiego stopnia, co może wpływać na prezentację kliniczną, jak również utrudnić diagnostykę genetyczną. W wyniku nieprawidłowej ekspresji genów regionu 11p15 (m.in. IGF2, H19, CDKN1C) dochodzi do nadmiernej proliferacji komórek i ujawnienia się BWS. Rodzaj występującej epimutacji lub mutacji ma istotny wpływ na fenotyp pacjenta.

## Epidemiologia

Częstość występowania BWS wynosi około 1:10 000 żywych urodzeń i jest podobna u obu płci. Techniki wspomaganego rozrodu mogą zwiększać ryzyko zespołu.

## Opis kliniczny

Pierwsze objawy BWS mogą ujawniać się w okresie prenatalnym, pod postacią makrosomii płodu, wielowodzia, patologii łożyska i pępowiny. U większości chorych występuje makroglosja (przerost języka). Nierzadko skutkuje ona zaburzeniami oddychania i połykania pokarmu, ślinotokiem, wadami zgryzu, nieprawidłowym rozwojem mowy. Do częstych objawów zespołu należy również makrosomia (hipertrofia wewnątrzmaciczna), hemihiperplazja (jednostronny przerost ciała) i organomegalia. Występować mogą malformacje naczyniowe (najczęściej naczyniaki płaskie) i przepukliny brzuszne (m.in. pępowinowa, pępkowa, pachwinowa). Charakterystycznymi cechami dysmorfii są linijne fałdy płatka usznego oraz dołki obrąbka małżowiny usznej, czasem widoczny jest hiperteloryzm, zmarszczki podczołowe, szeroka nasada nosa, hipoplazja środkowej części twarzy, duża żuchwa, wydatne guzy czołowe, policzki i usta. U niektórych chorych stwierdza się noworodkową hipoglikemię, najczęściej ustępującą w ciągu pierwszych dni życia. Niewykryta lub niewłaściwie leczona hipoglikemia stwarza ryzyko trwałego uszkodzenia OUN i nieprawidłowego rozwoju psychoruchowego dziecka. Rzadsze objawy zespołu to patologie w zakresie układu krążenia, moczowo-płciowego, wady ośrodkowego układu nerwowego i zaburzenia neurorozwojowe. U pacjentów z BWS występuje podwyższone ryzyko onkologiczne. Nowotwory stwierdza się średnio u 7,4–8% chorych. Do najczęstszych zmian rozrostowych należy nerczak płodowy (guz Wilmsa), wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma), nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma), mięsak prążkowanokomórkowy (rhabdomyosarcoma) i rak kory nadnerczy. Ryzyko onkologiczne zmniejsza się z wiekiem i po 10 roku życia zbliża się do średniej populacyjnej.

## Diagnostyka

Diagnostykę BWS rozpoczyna się od analizy metylacji IC1 i IC2 regionu 11p15. Do tego celu wykorzystuje się najczęściej metylo-specyficzną amplifikację multiplex zależną od ligacji (MS-MLPA). W przypadku hipermetylacji IC1 stwierdza się hipermetylację genów H19 i IGF2, natomiast w hipometylacji IC2 typowa jest hipometylacja genu KCNQ1OT1. Hipermetylacja IC1 z towarzyszącą hipometylacją IC2 sugeruje UPDpat. Badaniem MS-MLPA wykryć można również zmiany liczby kopii (CNV). W przypadku wykrycia delecji lub duplikacji metodą MS-MLPA zalecane jest pogłębienie diagnostyki o badanie mikromacierzy (aCGH). Brak zaburzeń metylacji może być związany z obecnością mutacji genu CDKN1C. W przypadku niskiego stopnia mozaicyzmu pomocna jest analiza molekularna innych tkanek chorego.

## Leczenie

U chorych z zaburzeniami oddychania wskazane jest stosowanie monitora oddechu. Trudności w karmieniu i nieprawidłowy rozwój mowy wymagają terapii (neuro)logopedycznej, a wady zgryzu interwencji ortodontycznej. W przypadku nasilonej makroglosji, należy rozważyć jej chirurgiczną redukcję. Operację przeprowadza się zwykle w 2–3 roku życia. Wspomina się również o skuteczności stymulacji obszarów oralnych unerwianych przez nerw trójdzielny w leczeniu przerostu języka. Pacjenci z asymetryczną długością kończyn dolnych powinni stosować wkładki korekcyjne, a w przypadku znacznej hemihiperplazji konieczny może być zabieg ortopedyczny. W razie wystąpienia zaburzeń neurorozwojowych zalecane jest wsparcie psychologiczne i rehabilitacja. Łagodne postaci hipoglikemii wymagają częstszego karmienia i/lub dożylnego wlewu glukozy. W postaciach cięższych zastosowanie ma diazoksyd, oktreotyd i glukagon. W przypadkach hipoglikemii odpornej na leczenie, do rozważenia pozostaje częściowa lub subtotalna pankreatektomia. Pacjenci z BWS powinni być objęci kontrolą onkologiczną, z badaniami USG jamy brzusznej wykonywanymi co 3 miesiące przez pierwsze 7-8 lat życia (według rekomendacji z 2018 r., u osób z hipometylacją IC2 można odstąpić od rutynowej diagnostyki obrazowej). Do rozważenia jest również wykonywanie co 3 miesiące w ciągu pierwszych 4 lat życia oznaczeń stężenia  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP), celem wczesnego wykrycia hepatoblastoma. Zmiany nowotworowe, wady przedniej ściany jamy brzusznej, układu krążenia i moczowego leczone są standardowymi metodami.

## Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień ochronnych.

## Zalecenia szczególne

Konieczność poradnictwa rodzinnego. Regularna kontrola onkologiczna w pierwszych latach życia.

Jeśli podejrzenie BWS zostanie wysunięte w okresie noworodkowym, należy poinformować rodziców o objawach i leczeniu hipoglikemii.

U pacjentów z makroglosją wystąpić mogą trudności z intubacją (wskazana konsultacja anestezyjologiczna przed tym zabiegiem).

## Rokowanie

U większości pacjentów długość życia jest niezmienną, a część objawów chorobowych zanika z wiekiem. Nieprawidłowy rozwój psychoruchowy i niepełnosprawność intelektualna występuje u nielicznych pacjentów. W przypadku ciężkiego przebiegu BWS istnieje zagrożenie życia w związku z hipoglikemią noworodkową, wadami serca, zaburzeniami oddychania, a także nowotworami.

## Ważne strony internetowe

<https://www.orpha.net/Beckwith-Wiedemann Syndrome>

<https://www.omim.org/Beckwith-Wiedemann Syndrome -130650>

<https://www.Nat Rev Endocrinol/ Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement>

<https://www.GeneReview Beckwith-Wiedemann Syndrome>

## Ośrodki eksperckie

Poradnie Genetyczne, Poradnie i Oddziały Onkologiczne.

**Autor opisu:**

**Michał Patalan, Maria Giżewska, Klinika Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii, Chorób Metabolicznych i Kardiologii Wieku Rozwojowego SPSK Nr 1 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Data opisu 26.05.2023 r.**

---

**Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.**