

## گزارش مورد

### نشانگان بک ویت- ویدمن

بیبا بزرگمهر\*، مریم محمدی، آریانا کریمی نژاد  
مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد- نجم آبادی

#### چکیده

نشانگان بک ویت- ویدمن مجموعه ای از علائم بالینی است که زن آن بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ قرار دارد. بک ویت- ویدمن یکی از علل عقب افتادگی ذهنی است و تظاهرات بالینی آن در هنگام تولد شامل: زبان بزرگ، وزن زیاد در بدو تولد (ماکروزومی)، افت قند خون (هیپوگلیسمی)، بیرون زدگی قسمتی از احشاء شکم (امفالوسل) می باشد. در این گزارش کودک ۲۱ ماهه با علائم عقب افتادگی ذهنی، اکسی پوت برجسته، زبان بزرگ، گودی پشت لوبول گوش و شیار پشت لاله گوش مراجعه کرده، معرفی می شود.

واژگان کلیدی: نشانگان بک ویت- ویدمن؛ ماکروگلوسی (زبان بزرگ)؛ عقب افتادگی ذهنی.

جایابی و واژگونی در کروموزوم ۱۱ دیده شود (۹).

#### مقدمه

تظاهرات بالینی بیماری بک ویت - ویدمن را در حدود ۲۰۰ بیمار یافته و گزارش نموده اند (۱ و ۲).

این سندرم یک اختلال رشد است که با ماکروزومی (بزرگی بدن)، ماکروگلوسی، بزرگی احشاء، امفالوسل، هیپوگلیسمی نوزادی، شیار و گودی پشت گوش مشخص می شود (۳).

همی هیپرتروفی (بزرگی یک طرفه بدن) در حدود ۱۵٪ موارد گزارش شده است. عقب افتادگی ذهنی خفیف تا متوسط در این بیماران دیده می شود و در حدود ۵٪ آنها نیز میکروسفال می باشند (۳).

آنالیز کروموزومی این بیماران معمولاً<sup>۲</sup> نرمال است. اما در یک درصد بیماران ممکن است اختلالات کروموزومی مانند دوپلیکاسیون،

#### معرفی مورد

پسر ۲۱ ماهه ای به علت عقب افتادگی ذهنی و زبان بزرگ برای بررسی سینتوزنتیک به مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد- نجم آبادی ارجاع شد. او فرزند اول از یک خانواده غیر خویشاوند و سالم بود. مورد مشابه در بستگان وجود نداشت، وی حاصل زایمان طبیعی و ترم بوده است.

وزن او هنگام تولد ۴۰۰۰ گرم (بالای صدک صدک ۹۷)، دور سر ۳۵ سانتیمتر (بالای صدک ۵۰)، قد ۵۰ سانتیمتر (بالای صدک ۲۵) بوده است که با آپگار نرمال متولد شده است.

در هنگام مراجعه وزن: ۱۵/۴۰۰ گرم (بالای صدک ۹۷)، دور سر ۴۴ سانتیمتر (بالای صدک ۹۷) و قد ۹۵ سانتیمتر (بالای صدک ۹۷) داشته است.

\* بیبا بزرگمهر، MD

تهران، شهرک غرب، مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد- نجم آبادی  
Email: b-bzwr@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۳/۱

مرکزی انجام می شود. ترمیم دیواره شکم به علت امفالوسل یکی از درمان های ضروری برای آنها می باشد. نازوتراکتال انتوباسیون برای مشکلات راه تنفسی و NG tube برای رفع مشکلات تغذیه ای ثانویه به ماکروگلوسی استفاده می شود (۳).

کودکانی که زبان بزرگ دارند از عمل جراحی زبان در دوره نوزادی یا کودکی به صورت Tongue Reduction (کوتاه کردن زبان) سود می برند. گفتار درمانی نیز به آنها کمک می کند (۱۰). اعمال جراحی در موارد همی هیپرتروفی در اندام ها نیز صورت می گیرد برای پیشگیری از عوارض ثانویه، سونوگرافی کلیه ها از سن ۸ سالگی تا نوجوانی جهت تشخیص نفروکلسیفوز یا Medullary Sponge Kidney انجام می شود (۷ و ۱۲).

بررسی دوره ای آلفا فیتوپروتئین هر ۳-۲ ماه در ۴ سال اول عمر به تشخیص سریع هپاتوبلاستوم کمک می کند (۶).

در سندرم بک-ویت-ویدمن رگولاسیون غیر طبیعی در نسخه برداری منطقه ای از کروموزوم ۱۱p۱۵,۵ وجود دارد. بیشتر افرادی که بک-ویت-ویدمن دارند، مطالعات کروموزومی یا کاریوتایپ نرمال دارند. تقریباً ۸۵٪ افرادی که بک-ویت-ویدمن دارند هیچ سابقه فامیلی و ابتلاء به این بیماری را ندارند. در ۱۵٪ افرادی که سابقه فامیلی مثبت دارند، توارث اتوزوم غالب مطرح است. درمان های نازایی مانند Assisted Reproductive Technology (ART) ریسک اختلالات Imprinting را افزایش می دهد (۸).

یافته های سیتوژنتیک غیر طبیعی روی ۱۱p۱۵ در یک درصد یا کمتر از یک درصد افراد بیمار دیده شده است. تست های ژنتیک مولکولی می تواند تغییرات اپی ژنتیک و ژنوم را روی کروموزوم ۱۱p۱۵ شناسایی کند که شامل:

۱- متیلاسیون غیر طبیعی روی کروموزوم مادری در Imprinting center 2 در ۵۰٪ افراد بیمار.

(Loss of methylation on the maternal chromosome at imprinting center 2 (IC2) in 50% of affected individuals)

۲- Uniparental disomy در کروموزوم ۱۱p۱۵ در ۲۰٪ Paternal uniparental disomy for chromosome 11p15 in 20%

3- Gain of methylation on the maternal chromosome at imprinting center 1 (IC1) in 5%

۴- آنالیز CDKN1C و شناسایی موتاسیون ها تقریباً ۴۰٪ افراد

در معایناتی که از کودک به عمل آمد وی دارای ماکروزومی، اکسی پوت برجسته، شیار پشت لاله گوش، گودی پشت لوبول گوش، زبان بزرگ (ماکروگلوسی)، چاقی ژنرالیزه، عقب ماندگی ذهنی متوسط و نامنظمی در رویش دندانها بود.

وی در ۵ ماهگی گردن گرفته و در ۱۱ ماهگی نشسته و در ۱۸ ماهگی راه افتاده بود. قند خون ناشای وی ۹۱ mg/dl و طبیعی بود. در سونوگرافی، کبد نرمال، طحال مختصری برجسته با Span: ۸۶ mm، کلیه راست به طول ۶۵ میلیمتر و چپ ۷۲ میلیمتر بود که کلیه چپ حداکثر طول طبیعی را داشت. بررسی کروموزومی او با روش GTG، ۴۶، XY و طبیعی گزارش شده است.

## بحث

ناهنجاری های بارز (علائم ماژور) نشانگان بک-ویت-ویدمن شامل: زبان بزرگ، ماکروزومی، نقص دیواره شکمی، هیپوگلیسمی، احشاء بزرگ (کبد، طحال، کلیه ها، آدرنال) می باشد که اغلب، ولی نه همیشه، در هنگام تولد وجود دارند. تظاهرات گرچه بسیار مختلف هستند اما میزان بروز متفاوت دارند. تظاهرات بالینی دیگر (علائم مینور)، شیار و گودی های گوش در قسمت قدام یا خلف لوبول، Nevus Flammeus و Midfacial Hypoplasia می باشد (۳).

پلی داکتیلی و شکاف کام با احتمال کمتری وجود دارد. در طول حاملگی ممکن است هیپرتروفی جفت، فشار خون بالای مادر و پروتئینوری در مادر دیده شود (۳).

ارتباط بعضی تومورها بخصوص ویلمز با بک-ویت-ویدمن شناخته شده است. تومور ویلمز در ۴۰٪ بیماران گزارش شده است. غربالگری ویلمز در این بیماران مورد تردید است. ولی بسیاری عقیده دارند که سونوگرافی هر ۳ ماه یک بار تا ۵ سالگی انجام شود. سایر تومورهای مرتبط با این سندرم: هپاتوبلاستوم، کارسینوم آدرنال، گلیوم ساقه مغز، میکرومای آمبلیکال، گانگلیو نوروما، تومور کارسینوئید آپاندس، رابدومیو سارکوما و ... می باشد (۴). ۵٪ شانس گسترش به سمت نفروبلاستوم یا Adrenalcortical Carcinoma وجود دارد (۵).

بیشتر افرادی که نشانگان بک-ویت-ویدمن دارند، عقب افتادگی ذهنی خفیف دارند و تعداد کمی به علت عوارضی مانند هیپوگلیسمی در دوره نوزادی فوت می شوند (۳).

درمان هیپوگلیسمی برای کاهش ریسک عوارض سیستم عصبی

۲. مطالعات متیلاسیون که هم اشکالات متیلاسیون و هم یونی پرنرال دیزومی (Uniparental disomy) را می تواند شناسایی کند
۳. بررسی مولکولی ژن CDKN1C در بیمار ذکر شده با توجه به علائم بالینی کودک، نشانگان بک ویت- ویدمن مطرح شد که جهت تایید آزمایشگاهی توصیه به انجام مطالعات متیلاسیون و بررسی مولکولی ژن CDKN1C شد.

با سابقه فامیلی سندرم بک ویت- ویدمن و در ۱۰-۵٪ افراد بدون سابقه فامیلی سندرم بک ویت- ویدمن دیده می شود.

۵- اختلالات کروموزومی در منطقه 11p15,5 که توسط کاریوتایپ و یا FISH قابل بررسی می باشد (۹ و ۱۱).

#### استراتژی بررسی

۱. مرحله اول کاریوتایپ

#### References

1. Wiedemann HR: Complex malformation familial ave c hernie ombilicale et macroglossie –un “Syndrome nouveau” J Genet Hum 13: 223, 1964.
2. Beckwith JB: Macroglossia, omphalocele, adrenal, cytomegaly. Gigantism, and hyperplastic visceromegaly. Birth Defects 5(2): 188, 1969.
3. Jones KL. Smith’s recognizable pattern of human malformation. 6th ed Philadelphia (pens): Elsevier Saunders Publisher; 2006. P174-175.
4. Borer JG, Kaeferm, Barnewolt CE, Elias ER, Hobbs N, Retik AB, peter SCA. Renal findings on radiological follow up patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome. J Urol. 1999; 161: 235-9.
5. Alsultana, Lovell MA, Hayeskl, Allshouse MJ, Garrington TP. Simultaneous occurrence of right adrenocortical tumor and left adrenal neuroblastoma in an infant with Beckwith-Wiedemann Syndrome. Pediatr Blood cancer. 2008; 51: 695-8.
6. Clericuzio CL, Chen E, MC Neil DE, O’Connor T, Zackai EH, Mednel, Tomlinson G, De Baun M. Serum alpha-feto protein screening for hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann Syndrome or isolated hemihyperplasia. J Pediatr. 2003; 143:270-2.
7. Goldman M, Shuman C, Weksberg R, Rosenblum ND. Hypercalciuria in Beckwith-Wiedemann Syndrome. J Pediatr. 2003; 142: 206-8.
8. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare Congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. Lancet. 2003; 361: 1975-7.
9. Li M, Squire J, Shuman C, Fei YL, Atkin J, Pauli R, Smith A, Nishikawa J, Chitayat D, Weksberg R. Imprinting Status of 11p15 genes in Beckwith-Wiedemann Syndrome patients with CDKN1C mutations, Genomics: 2001; 74: 370-6.
10. Tomlinson JK, Morse SA, Barnard SP, Green Smith AL, Meara JG. Long-term outcomes of surgical tongue reduction in Beckwith-Wiedemann Syndrome. Plast Reconstr Surg. 2007; 119: P.992-1002.
11. Lew TM, Fei YL, Aleck K, Blencowe BJ, Weksberg R, Sadowski PD. CDKN1C mutation in Wiedemann-Beckwith Syndrome patient reduces RNA splicing efficiency and identifies a splicing enhancer. Am J Med Genet A. 2004; 127A: 268-76.
12. Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann Syndrome: Presentation of 74 new cases. Clin Genet. 1994; 46: 168-74.