



Súlyos vesefejlődési rendellenességgel társult Beckwith – Wiedemann-szindróma – esetbemutató

Moréh Zsuzsánna¹, Dunca Julieta², Sólyom Réka¹, Papp Zsuzsánna¹, Horváth Adrienne¹

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, 2. sz. Gyermekgyógyászati Tanszék, ²Maros Megyei Klinikai Kórház, 2. sz. Gyermekgyógyászati Klinika

Sindromul Beckwith–Wiedemann asociat cu malformație congenitală reno-urinară severă – prezentare de caz

Sindromul Beckwith–Wiedemann este o boală genetică rară, cu transmitere autosomal dominantă, ale cărei principale caracteristici sunt macrosomia, visceromegalia, hipoglicemiile din perioada neonatală, macroglosia, omfalocelul, diferite malformații congenitale ale aparatului urinar și incidența crescută a tumorilor maligne asociate. Deși este un sindrom rar, diagnosticul precoce este foarte important, având în vedere că episoadele de hipoglicemie care apar în perioada neonatală pot avea complicații severe sau pot duce chiar la deces fără un tratament adecvat. Prezentăm cazul unui sugar internat în clinica noastră cu sindrom Beckwith Wiedemann, la care examinările imagistice efectuate au pus în evidență existența unei malformații congenitale severe a aparatului reno-urinar. Având în vedere incidența mai crescută la acești pacienți a tumorilor renale maligne, alegerea metodei chirurgicale pentru rezolvarea malformației reno-urinare, trebuie făcută cu multă precauție. Prognosticul este întunecat și prin eventualele complicații ale anesteziei generale cauzate de macroglosie.

Cuvinte cheie: Beckwith–Wiedemann, macroglosie, malformație reno-urinară.

A Beckwith–Wiedemann-szindróma egy ritka genetikai betegség mely autosomalis dominans módon öröklődik. A betegség a 11 kromoszóma rövid karján (11p15) lévő gén károsodása következtében jön létre[8]. Előfordulási gyakorisága 1:13700 - hoz, egyenlő nemek közti eloszlással.

Dr. Moréh Zsuzsánna

540004 Marosvásárhely – Târgu Mureș

Budai Nagy Antal utca 35.

E-mail: morehszuzsanna@gmail.com

Beckwith–Wiedemann syndrome associated with severe congenital anomaly of the urinary tract – case presentation

Beckwith–Wiedemann syndrome is a rare genetic condition with autosomal dominant inheritance. Clinical manifestations include macrosomia, visceromegaly, neonatal hypoglycemia, macroglossia, exomphalos, congenital reno-urinary anomalies and high incidence of associated malignant tumors. Although is a rare syndrome, the early diagnosis is very important, considering that neonatal hypoglycemia could have severe complications, even death, without appropriate treatment. We report a case of an infant treated in our clinic, with Beckwith Wiedemann syndrome, whose imaging investigations revealed a severe congenital reno-urinary tract anomaly. Considering the higher incidence of malignant renal tumors in these patients, the surgical procedure to resolve the renal anomaly should be selected carefully. The prognosis is worsened by possible complications which can occur during general anesthesia due to macroglossia.

Keywords: Beckwith–Wiedemann, macroglossia, reno-urinary malformation

Fenotípus jellemzői a macrosomia, macroglossia, visceromegália, vesefejlődési rendellenesség, hasfali anomáliák (omphalokele, köldöksér), hiperinsulinizmus. Gyakoribb szövődményei a rosszindulatú daganatok (leggyakrabban nephroblastoma, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, gonadoblastoma testis), endocrin betegségek (inzulindependens cukorbetegség, hypoglycaemiás coma), súlyos mentális retardáció, alvási apnoe, pangásos szívelégtelenség, heveny légzési elégtelenség. A rosszindulatú daganatok megjelenésének nagyobb a valószínűsége azoknál az eseteknél ahol a hemihipertrofia is jelen van [3].

Bár ritka betegség, a gyors felismerésének nagy jelentősége van, mivelhogy az újszülöttkorban jelentkező hypoglycaemiás epizódok időben elkezdett kezelés hiányában súlyos szövődményekkel, akár elhalálozással is járhatnak [2].

Esetismertetés

A bemutatásra kerülő csecsemő a Kolozsvári 1. számú Gyermekklínikáról került klinikánkra 8 hónapos korában. Beutalásának okai: perzisztáló hypoglycaemia, macroglossia, IV. fokú hydronephrosis.

Az anamnesztikus adatokból kiemelendő : a gyermek 19 éves anyja , II. terhességéből, 37 gestációs hétre született, per vias naturales, 3600 g súllyal (90 percentilis fölött), 2/6/6 Apgar score - al. Intrapartum, a túl nagy magzati méretek miatt kialakult téraránytalanság szülési traumákat, bordatörést és bal oldali femur törést okozott.

Köldökszínórvérből az ASTRUP acidózist igazolt (pH 7,18, pCO₂ 56,8, BE -7,1, vércukor 69 mg%).

2 napos korban kardiopulmonális újraélesztésben részesült hirtelen légzés-, illetve keringésleállás miatt, utólag még 2 alkalommal apnoe jelentkezett. Az elkövetkező napokban vércukorértékei ismételtelen alacsonyok voltak (25mg%). A macroglossia miatt fennálló táplálási nehezítettség miatt gyomorszondán keresztül 5%-os glükózban oldott tápszert kapott, emellett parenterálisan 4-5 mg/ttkg glükózinfúziót. A perzisztáló hypoglycaemia miatt 8 napig volt szükséges a glükózinfúzió fenntartása. Utólag perorálisan biztosították a szénhidrátszükségletet.

A nagy születési súly, macroglossia és az újszülöttkori perzisztáló hypoglycaemia miatt Beckwith-Wiedemann-szindróma gyanúja merült fel.

További gondozás és kivizsgálások céljából, a csecsemő 8 hónapos korában került klinikánkra.

Felvételkor a fizikális vizsgálata : jó általános állapotú, sápadt küllemű, nagy nyelve szájából kilóg, arca dysmorph (1. ábra), hasa elődomborodó, diastasis recti, köldöksér (2. ábra) microcefalia, légzése nehezített (a macroglossia miatt) , izomzata hypoton, a jobb hypocondriumban hasi terime tapintható, neuro motoros és psychés fejlődésben enyhén visszamaradt, súlya 8050 g, testhossz 69 cm.

Laborvizsgálatai az ingadozó vércukorértékeken kívül, normál tartományban voltak. A glycaemiás profil 42 – 129 mg% közötti vércukorértékeket mutatott.



1. ábra. A Beckwith-Wiedemann-szindrómára jellemző arc kifejezett macroglossiával.

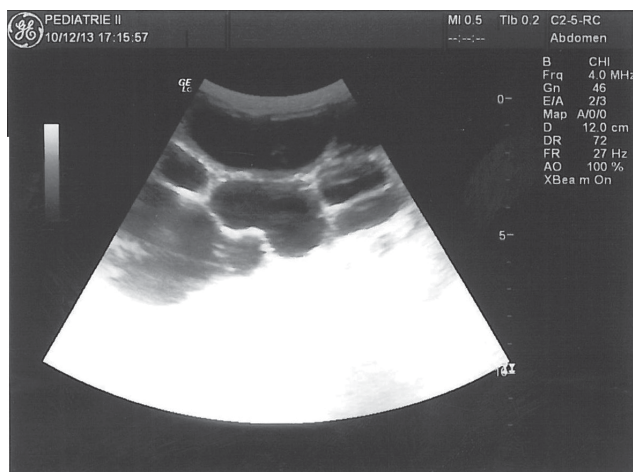
A tapintható hasi terime eredetének tisztázása miatt képalkotó vizsgálatokat végeztünk. Hasi ultrahangvizsgálata a következőket mutatta: máj, lép, hasnyálmirigy szerkezete és méretei normálisak.



2. ábra. A Beckwith-Wiedemann-szindrómára jellemző elődomborodó has, diastasis recti, köldöksér.

Jobb oldali vese méretei 170/95 mm, parenchyma vastagsága nem mérhető, szerkezetében 50 – 56 mm átmérőjű cystosus képletek találhatók (3. ábra), proximális ureter tág, átmérője 15,5 mm. Bal veséje ép, méretei megfelelőek. Vízhólyag közepesen telt, a hólyag mellett jobboldalon, 18 mm átmérőjű ureter ábrázolódik .

Mictios cystografián vesicoureterális reflux nem igazolódott.



3. ábra. A bemutatott eset ultrahanglelete - Jobb oldali megnagyobbodott, parenchyma vastagsága nem mérhető, szerkezetében 50 – 56 mm átmérőjű cystosus képletek találhatók.

A 99 mTc DTPA injektálásával végzett szcintigráfián a bal vese méretei, formája és elhelyezkedése megfelelőek, a kontrasztanyag egyenletesen akkumulálódik. Enyhe hydronephrosis látható a vesemedence és kelyhek hypotóniája miatt. A glomeruláris filtráció megfelelő a bal vese szintjén. A spontán szekréció átmenetileg csökkent de diuretikum adagolása után megfelelő.

A jobb vese parenchymája alig látható, a vesemedence és a kelyhek fokozottan kitágultak, nagyon kevés kontrasztanyag akkumulálódik. Az idő-aktivitás görbe lelapult, a glomeruláris filtráció nagyon csökkent.

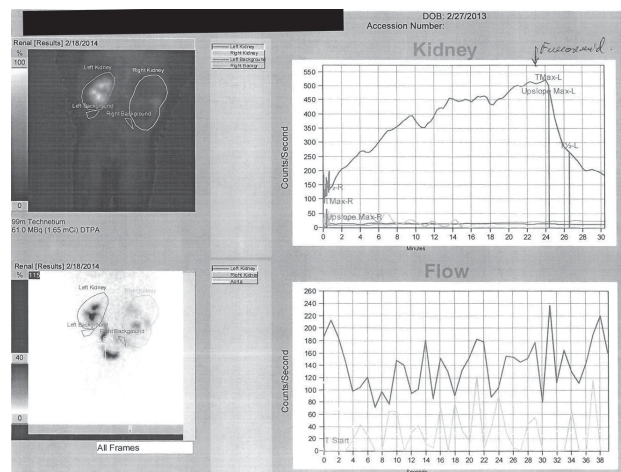
A differenciált vesefunkció : bal vese 85% , job vese 15% (**4. ábra**).

A klinikai, paraklinikai és anamnesztikus adatok alapján a diagnózis Beckwith-Wiedemann-szindróma és ureterovesicalis stenosis IV. fokú hydronephrosissal.

A tartós hypoglycaemiák miatt, betegünk Diazoxid (Proglycem) kezelésben részesült 6mg/ttkg/napi dózisban. Macroglossia okozta etetési nehezítettség miatt az első hónapokban gyomorszondán keresztül tápláltuk de 9 hónapos korától cumisüvegből, passzírozott ételeket képes fogasztani.

A Diazoxid kezelés alatt vércukorértékei normalizálódtak, ezért a gyógyszeradagot fokozatosan csökkentettük.

A húgyúti anomália miatt tartós kemoprofilaxis és az anatómiai eltérés műtétje indokolt.



4. ábra. A bemutatott eset veseszintigráfia vizsgálatának lelete - a bal vese funkciója 85% a job vese funkciója 15%. Furosemid adagolása után a bal oldali ürülési görbe normális.

A jobb vese parenchymája alig látható, a vesemedence és a kelyhek fokozottan kitágultak, nagyon kevés kontrasztanyag akkumulálódik. Az idő-aktivitás görbe lelapult, a glomeruláris filtráció nagyon csökkent.

Megbeszélés

A Beckwith-Wiedemann-szindróma ritka, újszülöttkori macrosomiával járó betegség. Jellemző eltérései közé tartoznak a macroglossia és hasfali eltérések (omphalokele, köldöksér, rectus diastasis), a hemihyperplasia, visceromegalia, fül és vesefejlődési rendellenességek, neonatális hypoglycaemia, szájpadhasadék [3]. Ez a szindróma több gyermekkori daganatra, többek között mellékvesekéreg-carcinomára hajlamosíthat. Kialakulásának hátterében a 11p15 kromoszómaregió genomikus imprintingjének zavara és ennek nyomán több gén megváltozott kifejeződése áll. Patogenezisében az inzulinszerű növekedési faktor 2 (IGF-2) fokozott, míg a H19 gén csökkent kifejeződése tűnik meghatározónak. Az IGF-2 túltermelődése mind a Beckwith-Wiedemann-szindrómára jellemző túlnövekedés, mind az ismétlődő hypoglycaemiás epizódok kialakulásában meghatározó lehet. A H19 egy fehérjét nem kódoló gén, melynek pontos funkciója nem ismert. Valószínű, hogy az IGF-2 kifejeződését is gátló mikroRNS-t, a miR-675-öt kódolja. Beckwith-Wiedemann-szindrómában a sejtciklus szabályozásának negatív szabályozójaként ismert tumorsuppresszor hatású p57kip fehérjét kódoló CDKN1C (ciklin-dependens kináz inhibitor 1C) gén csökkent kifejeződését is kimutatták [1, 6].

A hypoglycaemiás epizódok korai diagnózisa és megfelelő kezelése nagyon fontos. A fel nem ismert hypoglycaemia convulsiokat, epilepszia kialakulását és súlyos idegrendszeri károsodást okozhat.

Általában a hypoglycaemia pár hetes kor után megszűnik, ha több ideig persistál és nem reagál a gyógyszeres kezelésre, hemipancreatectomia válhat szükségessé. [2,5]

A Beckwith-Wiedemann-szindrómával kapcsolatos daganatok kialakulási rizikója miatt 3 éves korig minden 3 hónapban az Alpha-fetoprotein szint mérése, 8 éves korig pedig 3 hónaponta hasi ultrahagszűrés indokolt.

A kifejezett macroglossia miatt a következő szövődmények alakulhatnak ki: beszédfejlődési zavarok, krónikus hypoxia, táplálkozási problémák.

Esetünknel, a jobboldali nagyfokú hydronephrosis miatt, a vesescintigráfia alapján (jobbvese functio 15%), kétféle műtéti megoldás kerülhetne szóba. Egyik az egyoldali nephrectomia a másik pedig az ureterostomia amely csak átmeneti megoldást jelent.

Figyelembe véve hogy ezeknél a betegeknél nagyobb az incidenciája a későbbiekben a rosszindulatú vesedaganatoknak, nagy körültekintéssel kell megválasztani a veseszűtött veserendellenesség műtéti megoldását is. A prognózist rontja a kifejezett macroglossia miatt felmerülő műtéti aneszteziával összefüggő komplikációk lehetősége [4, 7].

Következtetés

Mivelhogy egy komplex fejlődési rendellenességgel állunk szemben, a műtéti indikáció felállításában és a műtétek kivitelezésében, gyermeknephrológiai, gyermekradiológiai, gyermeksebészeti, fülorr-gégészeti és aneszteziológiai közreműködés szükséges.

Irodalom

1. Cytrynbaum C.S., Smith A.C., Rubin T. et al. - Advances in overgrowth syndromes: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome, *Curr Opin Pediatr* 2005, 17: 740-746.
2. DeBaun M.R., King A.A., White N. - Hypoglycemia in Beckwith - Wiedemann syndrome, *Semin Perinatol* 2000, 24: 164 - 171.
3. Elliott M., Bayly R., Cole T. et al. - Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: Presentation of 74 new cases, *Clin Genet* 1994, 46: 168-174.
4. Gurkowski M.A., Rasch D.K. - Anaesthetic considerations for Beckwith Wiedeman syndrome, *Anaesthesiology* 1989, 70: 711-12.
5. Munns C.F., Batch J.A. - Hyperinsulinism and Beckwith - Wiedemann syndrome, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001, 84: F67 - F69.
6. Smith A.C., Choufani S., Ferreira J.C. et al. - Growth regulation, imprinted genes, and chromosome 11p15.5., *Pediatr Res* 2007, 61: 43R-47R.
7. Suan C., Ojeda R., Garcia- Perla J.L. et al. - Anaesthesia and the Beckwith Wiedeman syndrome, *Paediatr Anaesth* 1996, 6: 231-33.
8. Wangler M., Ping A., Feinberg A. et al. - Inheritance Pattern of Beckwith-Wiedemann Syndrome Is Heterogeneous in 291 Families With an Affected Proband, *American Journal of Medical Genetics* 2005, 137A:16-21.