

Beckwith-Wiedemann综合征2例并文献复习

赵伟¹, 林洪萍², 赵艳霞¹, 王玲珍¹, 孙妍¹, 杨静^{1*}

¹青岛大学附属医院儿童血液肿瘤科, 山东 青岛

²莱州市妇幼保健院儿科, 山东 烟台

收稿日期: 2025年2月7日; 录用日期: 2025年3月1日; 发布日期: 2025年3月10日

摘要

Beckwith-Wiedemann综合征是一种罕见的先天性过度生长疾病, 患者通常表现为巨舌症、腹壁缺损、偏侧肢体肥大、腹部器官肿大, 以及儿童早期患胚胎性肿瘤的风险增加。现报告本院收治的2例合并胚胎性肿瘤的BWS患儿的临床资料并复习相关文献, 以期提高临床工作者对该病的认识。

关键词

Beckwith-Wiedemann综合征, 肝母细胞瘤, 肾母细胞瘤

Two Cases of Beckwith-Wiedemann Syndrome and Literature Review

Wei Zhao¹, Hongping Lin², Yanxia Zhao¹, Lingzhen Wang¹, Yan Sun¹, Jing Yang^{1*}

¹Department of Pediatric Hematology and Oncology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Pediatrics, Laizhou Maternity and Child Healthcare Hospital, Yantai Shandong

Received: Feb. 7th, 2025; accepted: Mar. 1st, 2025; published: Mar. 10th, 2025

Abstract

Beckwith-Wiedemann syndrome is a rare congenital overgrowth disorder, characterized by mega tongue, abdominal wall defects, unilateral limb hypertrophy, abdominal organ enlargement, and an increased risk of embryonic tumors in early childhood. This article reports the clinical data of two cases of BWS patients with concomitant embryonal tumors admitted to our hospital and reviews relevant literature in order to improve the understanding of this disease among clinical workers.

*通讯作者。

文章引用: 赵伟, 林洪萍, 赵艳霞, 王玲珍, 孙妍, 杨静. Beckwith-Wiedemann 综合征 2 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 556-561. DOI: 10.12677/acm.2025.153648

Keywords

Beckwith-Wiedemann Syndrome, Hepatoblastoma, Nephroblastoma

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 引言

Beckwith-Wiedemann 综合征(BWS)作为一种罕见的先天性印记疾病，其发病率虽低，但却涉及多个器官系统的异常发育，临床表现复杂多样，涵盖巨舌、脐膨出、新生儿低血糖等特征。大量临床观察和研究表明，BWS 患者相较于普通人群，患肿瘤的风险显著增加，且患病年龄较早，部分甚至在婴幼儿期就已出现，严重威胁患者生命健康，深入剖析 BWS 合并肿瘤的内在联系，对临床实践意义重大。现报告本院收治的 2 例合并胚胎性肿瘤的 BWS 患儿的临床资料并复习相关文献，以期提高临床工作者对该病的认识。

2. 临床资料

2.1. 病例 1

患儿女，6 岁 7 月，因“发现腹部肿物 4 天”入院。入院查体：身高 125 cm，指间距 121 cm，体重：26 kg，头围 51.5 cm。舌体偏大，自然状态下口唇不能闭合，鸡胸，左侧胸骨较右侧突出，双侧肢体不对称(表 1)，心肺查体无异常，左上腹可触及一肿物，约 12×13 cm 大小，质硬，边界不清楚，无触痛。下腹部增强 CT 示左肾门及其下部肾实质内见巨大囊实性肿块，大小约 13.5 cm×9.5 cm×13.2 cm，增强扫描不均匀强化，考虑左肾母细胞瘤可能性大，全麻下行左侧肾肿瘤根治性切除术，术后病理示：(左肾肿瘤)考虑肾母细胞瘤。COG 病理分型：良好组织学型，肿瘤主要构成于幼稚胚芽成分。免疫组化结果：WT-1 (+)、Desmin (-)、Vimentin (-)、CKpan (-)、Pax-8 (+)、CK7 (-)、p53 (部分+)、CD57 (-)、CD56 (+)、CD99 (-)、Fli-1 (局灶+)、CyclinD1 (-)、ERG (-)、S100 (-)、Syn (-)、Ki-67 (+，约 80%)，依据 CCG- WT-2019 儿童肾母细胞瘤诊疗专家共识，患儿定为肾母细胞瘤 III 期，行全腹放疗共 9 次，后给予 DD4A 方案化疗。个人史：G2P2，足月顺产，出生体重 2500 g。家族史：否认家族中有同类病史。

Table 1. Measurement values of bilateral limbs of the patient in case 1
表 1. 病例 1 患儿双侧肢体测量值

	右(cm)	左(cm)
前臂围	18	17.5
手长	14	14
手宽	6.5	6.5
手围	15	15.5
拇指围	5	5.5
小腿	27	27
小腿围	17	18

续表

大腿围	34	34
脚	18.5	18
脚围	18	19

送检患儿基因示染色体 11p15.5 区域母源印记中心 1 (IC1)甲基化获得, 其弟弟送检基因未发现染色体异常, 父母拒绝送检。

2.2. 病例 2

患儿男, 3 岁, 因“腹胀半月”入院, 查体: 舌体偏大, 口唇自然情况下不能闭合, 胸骨前凸, 右侧肢体较左侧肢体粗(表 2), 心肺查体无异常, 腹部膨隆, 脐膨出, 肝脏增大, 质韧, 肋下约 7.5 cm, 右上腹可及范围约 13 × 10 cm 肿物, 质硬, 活动差。上腹部增强 CT 示肝右叶可见巨大略低密度团块影, 大小约 119 mm × 75 mm, 增强检查呈不均匀明显强化, 门静脉右支内见充盈缺损, 可见强化, 肝内胆管未见明显扩张, 肝门区见略大淋巴结, 肝右叶巨大占位并门静脉右支瘤栓, 肝母细胞瘤可能性大。全麻下行肝脏肿瘤切除术, 术后病理: (右半肝)肝母细胞瘤(完全上皮型, 胚胎亚型, 大小 14.5 × 9.5 × 2.3 cm), 侵及局部肝被膜, 神经侵犯(-), 脉管瘤栓(+), 局灶区域可见髓外造血。免疫组化结果: GPC3(+)、Hepatocyte(+)、AFP(+)、 β -Catenin(膜+)、CK7(-)、CD34(-)、INI-1(+)、CD31(-)、Arginase-1(部分+)、Ki-67(+, 40%)、Syn(-)、CgA(-)。根据 CCCG-HB-2016 儿童肝母细胞瘤诊疗专家共识, 患儿诊断为肝母细胞瘤中危组, 术后予 C5VD 方案化疗。既往史: 患儿出生因低血糖住院, 有癫痫病史, 行基因检测示夜间额叶癫痫 5 型、早发幼儿癫痫性脑病 14 型, 德巴金口服液口服至肝脏肿瘤切除术前。个人史: G2P2, 足月剖宫产, 出生体重 4200 g。家族史: 否认家族中有同类病史。

Table 2. Measurement values of bilateral limbs of the patient in case 2

表 2. 病例 2 患儿双侧肢体测量值

	右(cm)	左(cm)
前臂围	15.5	13.5
手长	10.5	10.5
手宽	4.5	4.5
手围	10.5	10.5
拇指围	3.5	3.5
小腿	21.5	21.5
小腿围	26.5	23.5
大腿围	36.5	33.5
脚	16	16.5
脚围	16	16.5

送检基因示 11 号染色体 H19DMR/IC1 甲基化程度略大于正常参考值 0.5, KvDMR/IC2 甲基化程度 0.22-0.27 小于正常参考值 0.5。父母未送检基因检测。

3. 讨论

BWS 发病率约 1/10340 [1], 主要与染色体 11p15.5 区域印记基因表达异常有关。该区域的基因通过

“印记效应”调控胚胎生长和细胞周期,其异常可导致生长促进基因的过度表达或抑癌基因的沉默。该区域包含两个关键的印记调控区域:IC1 (H19/IGF2 DMR):父源染色体上的胰岛素样生长因子 2 (IGF2) 促进细胞增殖,而母源染色体上的 H19 通过长链非编码 RNA 抑制 IGF2 表达;IC2 (KCNQ1OT1/LIT1 DMR):母源染色体上的 CDKN1C (p57KIP2)抑制细胞周期,而父源染色体上的 KCNQ1OT1 通过非编码 RNA 抑制 CDKN1C 表达[2]。

甲基化错误或染色体结构变异打破平衡,导致 IGF2 过度表达或 CDKN1C 沉默,引发过度生长和肿瘤风险。甲基化异常是最常见的缺陷,包括 IC1 等位基因的甲基化增加(GOM)和 IC2 等位基因的甲基化丢失(LOM),其他的突变包括 11p15.5 的节段性父系单亲异位二倍体(UPD);CDKN1C 基因突变;11p15 染色体异常[1][3]-[5]。不同分子机制对应不同临床表现和肿瘤风险:IGF2 过表达(IC1 GOM 或 UPD)与巨大儿、内脏肥大、高肾母细胞瘤风险相关。CDKN1C 突变或 IC2 LOM 更易出现脐膨出、巨舌,但肿瘤风险较低。UPD 显著增加肝母细胞瘤风险。

BWS 的诊断分为临床诊断和分子诊断,2018 国际共识总结了 BWS 的主要特征和提示性特征[1],主要特征包括巨舌症、偏侧性过度生长、脐膨出、高胰岛素血症,提示性特征有出生体重高于平均值 2SD、神经母细胞瘤、单侧肾母细胞瘤、肝母细胞瘤等。每个主要特征占 2 分,每个提示性特征占 1 分。患者临床表现 ≥ 4 分,即可临床诊断;评分 ≥ 2 的应进行基因检测;基因检测阴性 ≥ 2 分的患者,应考虑其他诊断。病例 1 患儿存在舌体偏大,偏侧肢体过度生长,以及单侧肾母细胞瘤,总分 5 分;病例 2 患儿存在舌体偏大,偏侧肢体过度生长,脐膨出,出生时低血糖,以及肝母细胞瘤,总分 7 分,均可临床诊断为 BWS。

BWS 为一种公认的肿瘤易感综合征,10 岁前肿瘤发病率为 8%~10%,且 2 岁前发病风险较高,最常见的肿瘤类型为肾母细胞瘤(52%)和肝母细胞瘤(14%),其次为神经母细胞瘤(10%)、横纹肌肉瘤(5%)和肾上腺癌(3%)[6][7]。由于 IC1 低甲基化等异常,使 H19 表达受抑制,无法正常调控 IGF2,导致母源 IGF2 基因开启表达,IGF2 过度表达,促进细胞增殖、抑制凋亡,增加肿瘤发生几率[8]。IC2 高甲基化等异常可影响 CDKN1C 基因,该基因编码的 p57 蛋白是细胞周期抑制剂,其表达异常会使细胞周期调控失衡,细胞增殖失控,易引发肿瘤[9]。

本文中两例患儿均因罹患肿瘤而确诊 BWS, BWS 的分子亚型与肿瘤发病率及胚胎肿瘤类型相关。IC1GOM 肿瘤发病率最高,约占 28%,其次是 pUPD (16%), IC2 LOM 最低(2.6%)[10]-[12]。其中 IC1GOM 大多易患肾母细胞瘤,而 IC2LOM 和 pUPD 大多合并肝母细胞瘤,CDKN1C 突变患者大多易患神经母细胞瘤[2][7]。因此通过早筛查可以提高患者生存率。国际共识中推荐所有 BWS 患者每 3 个月进行一次腹部超声扫描以检测 BWS 相关肿瘤,直至 7 岁[1]。本文中两例患儿均无肿瘤及遗传病家族史,病例 1 系诊断为肾母细胞瘤后,查体发现双侧肢体不对称、舌体偏大考虑此病送检基因提示 IC1 GOM 型 BWS;病例 2 系诊断为肝母细胞瘤后,结合患儿双侧肢体不对称、舌体偏大,追问病史患儿系巨大儿,出生时存在脐膨出、低血糖,及癫痫病史送检基因提示 UPD 型 WBS。Maas 等人[12]及 Mussa 等人[10]的文章中,均提示 IC1 GOM 患癌症的风险最高,IC2 LOM 患癌症的风险最低,其中肾母细胞瘤多发于 IC1 GOM,肝母细胞瘤多发生于 pUPD。除此之外, Maas 等人[12]的文章中汇总了 5 个队列研究共 1971 例罹患肿瘤的患者,其中发现部分肿瘤患者没有以上分子亚型,提示存在其他的发病机制需要探索。Mussa 等人[10]的文章中汇总了 318 例患者,随访中有 33 例患者罹患肿瘤,提示 BWS 患者有针对性的随访至关重要。本文中两例患儿基因型与肿瘤发病情况的关系与国际报道的一致。

BWS 合并肿瘤的治疗方案及预后与单纯罹患肿瘤的方案一致。对于单侧肾母细胞瘤但存在双侧易感疾病(如 BWS)患者, SIOP 和 COG 均推荐采用新辅助化疗,以最大限度地保留肾单位手术(NSS),多篇文献报道在大多数接受 NSS 的 BWS 患者中未观察到复发,预后良好[13]-[15]。病例 1 系肾母细胞瘤 III 期,

行左侧肾母细胞瘤根治性切除术联合化疗及全腹放疗, 停药 1 年随访至今无复发。BWS 肝母细胞瘤和散发肝母细胞瘤患者之间在组织学方面没有显著差异, 在治疗方案上大致相同[16]。病例 2 为肝母细胞瘤中危患儿, 采用手术联合化疗方案治疗, 停药随访 2 年无复发。

大多 BWS 患者具有正常的精神运动发育, 神经系统问题和发育迟缓在 BWS 中很少报道。如果存在, 通常归因于染色体异常、脑畸形、早产和/或围产期相关的并发症, 例如严重低血糖。新生儿低血糖可导致智力发育迟钝、癫痫、神经损伤、行为和人格障碍。低血糖发生越早、持续时间越长、水平越低越易造成中枢神经系统的永久性损害。BWS 中低血糖的原因尚不完全清楚, 但有证据表明高胰岛素血症是主要促成因素。大多数文献显示新生儿低血糖与 pUPD 相关[17][18]。病例 2 患儿存在单亲二倍体(pUPD)、染色体异常(导致夜间额叶癫痫 5 型和早发幼儿癫痫性脑病 14 型), 以及围产期严重低血糖。这些因素共同作用影响神经系统的发育和功能, 增加癫痫的易感性, 与上述报道一致。

4. 结语

总之, BWS 是一类罕见的临床综合征, 尽管国际共识对其诊断、临床表现进行了描述, 但除了明显存在综合征表现的患者之外, 部分儿童仍以胚胎型肿瘤作为 BWS 的首表现。因此需要临床医师仔细查体, 及时发现患儿的异常之处, 针对高危人群进行肿瘤监测, 提高患儿的诊断率及治愈率。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Brioude, F., Kalish, J.M., Mussa, A., Foster, A.C., Blik, J., Ferrero, G.B., *et al.* (2018) Clinical and Molecular Diagnosis, Screening and Management of Beckwith-Wiedemann Syndrome: An International Consensus Statement. *Nature Reviews Endocrinology*, **14**, 229-249. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.166>
- [2] Eggermann, T., Maher, E.R., Kratz, C.P. and Prawitt, D. (2022) Molecular Basis of Beckwith-Wiedemann Syndrome Spectrum with Associated Tumors and Consequences for Clinical Practice. *Cancers*, **14**, Article 3083. <https://doi.org/10.3390/cancers14133083>
- [3] Wang, K.H., Kupa, J., Duffy, K.A. and Kalish, J.M. (2020) Diagnosis and Management of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article 562. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00562>
- [4] Fontana, L., Tabano, S., Maitz, S., Colapietro, P., Garzia, E., Gerli, A.G., *et al.* (2021) Clinical and Molecular Diagnosis of Beckwith-Wiedemann Syndrome with Single- or Multi-Locus Imprinting Disturbance. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3445. <https://doi.org/10.3390/ijms22073445>
- [5] Borjas Mendoza, P.A., Daley, S.F. and Mendez, M.D. (2024) Beckwith-Wiedemann Syndrome. StatPearls Publishing.
- [6] de Almeida Cardoso, L.C., Parra, A., Gil, C.R., Arias, P., Gallego, N., Romanelli, V., *et al.* (2022) Clinical Spectrum and Tumour Risk Analysis in Patients with Beckwith-Wiedemann Syndrome Due to *CDKN1C* Pathogenic Variants. *Cancers*, **14**, Article 3807. <https://doi.org/10.3390/cancers14153807>
- [7] Luca, M., Carli, D., Cardaropoli, S., Milani, D., Cocchi, G., Leoni, C., *et al.* (2023) Performance Metrics of the Scoring System for the Diagnosis of the Beckwith-Wiedemann Spectrum (BWSp) and Its Correlation with Cancer Development. *Cancers*, **15**, Article 773. <https://doi.org/10.3390/cancers15030773>
- [8] Giabicani, E., Chantot-Bastaraud, S., Bonnard, A., Rachid, M., Whalen, S., Netchine, I., *et al.* (2019) Roles of Type 1 Insulin-Like Growth Factor (IGF) Receptor and IGF-II in Growth Regulation: Evidence from a Patient Carrying Both an 11p Paternal Duplication and 15q Deletion. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article 263. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00263>
- [9] Klein, S.D., DeMarchis, M., Linn, R.L., MacFarland, S.P. and Kalish, J.M. (2023) Occurrence of Hepatoblastomas in Patients with Beckwith-Wiedemann Spectrum (BWSp). *Cancers*, **15**, Article 2548. <https://doi.org/10.3390/cancers15092548>
- [10] Mussa, A., Russo, S., De Crescenzo, A., Freschi, A., Calzari, L., Maitz, S., *et al.* (2015) (EPI)Genotype-Phenotype Correlations in Beckwith-Wiedemann Syndrome. *European Journal of Human Genetics*, **24**, 183-190. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.88>

-
- [11] Fiala, E.M., Ortiz, M.V., Kennedy, J.A., Glodzik, D., Fleischut, M.H., Duffy, K.A., *et al.* (2020) 11p15.5 Epimutations in Children with Wilms Tumor and Hepatoblastoma Detected in Peripheral Blood. *Cancer*, **126**, 3114-3121. <https://doi.org/10.1002/cncr.32907>
- [12] Maas, S.M., Vansenne, F., Kadouch, D.J.M., Ibrahim, A., Bliet, J., Hopman, S., *et al.* (2016) Phenotype, Cancer Risk, and Surveillance in Beckwith-Wiedemann Syndrome Depending on Molecular Genetic Subgroups. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **170**, 2248-2260. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37801>
- [13] Ehrlich, P.F., Chi, Y., Chintagumpala, M.M., Hoffer, F.A., Perlman, E.J., Kalapurakal, J.A., *et al.* (2020) Results of Treatment for Patients with Multicentric or Bilaterally Predisposed Unilateral Wilms Tumor (AREN0534): A Report from the Children's Oncology Group. *Cancer*, **126**, 3516-3525. <https://doi.org/10.1002/cncr.32958>
- [14] Quarello, P., Carli, D., Biasoni, D., Gerocarni Nappo, S., Morosi, C., Cotti, R., *et al.* (2023) Implications of an Underlying Beckwith-Wiedemann Syndrome for Wilms Tumor Treatment Strategies. *Cancers*, **15**, Article 1292. <https://doi.org/10.3390/cancers15041292>
- [15] Scalabre, A., Bergeron, C., Brioude, F., Dainese, L., Cropet, C., Coulomb L'hermine, A., *et al.* (2016) Is Nephron Sparing Surgery Justified in Wilms Tumor with Beckwith-Wiedemann Syndrome or Isolated Hemihypertrophy? *Pediatric Blood & Cancer*, **63**, 1571-1577. <https://doi.org/10.1002/pbc.26073>
- [16] Trobaugh-Lotrario, A.D., Venkatramani, R. and Feusner, J.H. (2014) Hepatoblastoma in Children with Beckwith-Wiedemann Syndrome: Does It Warrant Different Treatment? *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **36**, 369-373. <https://doi.org/10.1097/mpb.0000000000000129>
- [17] Ulrich, V., Rullkötter, P. and Rahn, A. (2023) Frühgeborenes mit Makroglossie und persistierender Hypoglykämie-Beckwith-Wiedemann-Syndrom. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*, **227**, 227-230. <https://doi.org/10.1055/a-2004-0683>
- [18] Aldosari, H.A. and Alghamdi, A.F. (2024) Beckwith-Wiedemann Syndrome with Severe Relapsing Hypoglycemia after the Neonatal Period: A Case Report and a Literature Review. *Cureus*, **16**, e57588. <https://doi.org/10.7759/cureus.57588>