

· 典型病例研究 ·

新生儿 Beckwith-Wiedemann 综合征一例报道及文献复习

曾柳钰^{1, 2}, 杨秀芳^{1, 2*}

1.524023 广东省湛江市, 广东医科大学

2.528403 广东省中山市人民医院新生儿科

*通信作者: 杨秀芳, 主任医师; E-mail: yxf8787@163.com

扫描二维码
查看原文

【摘要】 Beckwith-Wiedemann 综合征 (BWS) 是一种生长障碍, BWS 与 BWS 关键区印迹基因的异常表达有关, 被认为是一种临床谱, 其中受影响的个体可能具有许多或只有 1~2 个典型的临床特征。出生后新生儿查体尤为重要, 有利于该疾病的早诊早治。本文报道了 1 例以舌大为首发症状的新生儿, 住院期间出现低血糖, 后期随访有脐疝, 基因检测结果提示其携带的 c.235T>C (p.Trp79Arg) 变异为细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1C (CDKN1C) 基因编码区错义变异, CDKN1C 基因 235 位核苷酸发生 T→C 转换, 即位于第 79 个氨基酸发生错义突变, 导致色氨酸突变为精氨酸, 结合患儿的临床特点与基因检测结果, 确诊为 BWS。本病例报告和相关遗传学研究进展旨在提高对 BWS 综合征临床诊疗的认识, 避免误诊以及漏诊的发生。

【关键词】 Beckwith-Wiedemann 综合征; 细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1C; 舌大; 病例报告

【中图分类号】 R 596.1 **【文献标识码】** D DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0144

A Case Report of Neonatal Beckwith-Wiedemann Syndrome and Literature Review

ZENG Liuyu^{1, 2}, YANG Xiufang^{1, 2*}

1.Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China

2.Department of Neonatology, Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528403, China

*Corresponding author: YANG Xiufang, Chief physician; E-mail: yxf8787@163.com

【Abstract】 Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is a growth disorder in which BWS is associated with aberrant expression of genes imprinted in the critical region of BWS and is considered a clinical spectrum in which affected individuals may have many or only one or two typical clinical features. Postnatal neonatal screening is particularly important to facilitate early diagnosis and treatment of this disorder. In this paper, we report a case of a neonate with a large tongue as the first symptom, hypoglycemia during hospitalization, and umbilical hernia in the late follow-up, and genetic testing results suggesting that he carried a c.235T>C (p.Trp79Arg) variant as a missense variant in the coding region of the cyclin dependent kinase inhibitor 1C (CDKN1C) gene, and that a T→C transition in nucleotides at position 235 of the CDKN1C gene, i.e., a missense mutation in the amino acid located in amino acid 79. This resulted in the mutation of tryptophan to arginine. Combining the clinical features of the child with the genetic test results, the diagnosis of BWS was confirmed. The purpose of this case report and the related genetic research progress is to improve the understanding of the clinical diagnosis and treatment of BWS, and to avoid misdiagnosis and under-diagnosis.

【Key words】 Beckwith-Wiedemann syndrome; Cyclin dependent kinase inhibitor 1C; Hyperglossia; Case reports

Beckwith-Wiedemann 综合征 (BWS) 是一种源于印迹基因表达紊乱、生长调节和肿瘤发生出现异常的多基

因遗传病, BWS 特征多样, 包括巨大舌、半增生、脐膨出、新生儿低血糖、巨大儿、胚胎性肿瘤 (如肾母细胞瘤、

引用本文: 曾柳钰, 杨秀芳. 新生儿 Beckwith-Wiedemann 综合征一例报道及文献复习 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (36): 4615-4620. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0144. [www.chinagp.net]

ZENG L Y, YANG X F. A case report of neonatal Beckwith-Wiedemann syndrome and literature review [J]. Chinese General Practice, 2024, 27 (36): 4615-4620.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

肝母细胞瘤、神经母细胞瘤和横纹肌肉瘤)、内脏肿大、肾上腺皮质巨细胞症、肾脏异常(如髓质发育不良、肾钙质沉着症和髓质海绵肾)和耳褶皱/后螺旋状耳窝^[1],是一种表型可变和基因异质性的过度生长综合征,高达90%的患者是由位于11p15染色体上的生长调节基因的改变引起的^[2-3]。BWS与染色体11p15.5上2个印迹结构域(也称为BWS临界区)基因转录的异常调控有关。BWS关键区域包括两个结构域:印迹中心1(IC1)调控结构域1中IGF2和H19的表达;印迹中心2(IC2)调节结构域2中细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1C(CDKN1C)、KCNQ10T1和KCNQ1的表达。BWS患者的具体临床结果均不能根据分子改变精确预测。本研究对国内1例存在舌大的患儿采用全外显基因测序方法,确认存在CDKN1C基因突变所导致的BWS,并对其随访情况、临床特点、基因定位以及机制研究进展进行总结,希望能为临床医生对该疾病深入的研究提供依据。

1 病例简介

患儿,女,母亲孕产史妊1产1,胎龄34⁺²周,于2021-12-04于广东省中山市人民医院新生儿科顺产出生,患儿母亲孕产检情况不详,父母体健,无遗传病家族史。Apgar评分1 min评分10分,5 min评分9分,10 min评分9分。入院3 h前突出现气促加重,伴呻吟样呼吸、口吐白沫,口唇、面色、四肢末端发绀,血氧饱和度下降。体格检查:体质量2 670 g,身长46 cm,头围31 cm,意识清,反应一般。呼吸促,全身红润,无发绀,前囟平软,舌大,伸舌,三凹征(+),双肺呼吸音粗,可闻及散在痰鸣音。心音有力,律齐,胸骨左缘未闻及明显杂音。腹软,肝脾不大,肠鸣音正常,4次/min。原始反射未引出,神经系统查体无特殊。肢端稍凉,毛细血管再充盈时间3 s。本院完善心脏彩超示右房室瓣关闭不全(轻度),动脉导管未闭,房间隔中段分流,房间隔缺损与卵圆孔未闭鉴别。肝胆胰脾彩超示胆囊未显示。肝、脾未见明显异常。胰腺显示不清。入院第1天出现血糖偏低(2.3 mmol/L),经母乳喂养、静脉补充葡萄糖后血糖恢复正常。生后混合喂养,吮奶及喂养无异常。患儿生后第25天经家属同意予以抽取其静脉血行全外显子检测,结果显示患儿在CDKN1C基因编码区携带一错义变异NM_000076.2:c.235T>C(p.Trp189Arg)(MIM:614732)杂合突变,经Sanger测序验证,该变异未在患儿父母外周血样本中检出,提示为新发变异。结合患儿特殊面容,考虑BWS可能,取患儿外周血应用全外显子组测序技术结果显示受检者

携带的11号染色体CDKN1C基因上的错义变异。出院后随访,监测其1月龄时体质量及头围低于同龄、同性别第10百分位,随访第3、6、8、12、24月龄体质量、身长、头围均位于同年龄、同性别第10~90百分位。1月6日龄体检时发现脐疝1.0 cm×1.0 cm×0.5 cm、额部血管瘤、视网膜病。6月龄时查血红蛋白125 g/L(参考范围:118~156 g/L),1岁6月龄时查血红蛋白示115 g/L,查缺铁四项示缺铁性贫血。8月22日龄时体检发现大运动落后,后期随访过程中大运动能力明显好转,未见异常。1岁4~5月龄有反复呼吸道感染,曾发展至重症肺炎。随访期间语言发育无异常,无喂养困难,目前随访至24月龄未发现肿瘤生长。

2 讨论

BWS是一种生长障碍,被认为是一种临床谱,其中受影响的个体可能具有较多或只有1~2个典型的临床特征,以脐膨出、巨大舌和身体的一侧生长过剩为主要表现,临床上还可见短暂性低血糖、面部鲜红斑痣、内脏肥大、肿瘤等其他表现,报道的患病率为1:10 000~1:3 700^[4],考虑存在未确诊且表型较轻的个体,临床可能低估了该病的患病率。BWS与BWS关键区印迹基因的异常表达有关。BWS与染色体11p15.5上2个印迹结构域基因转录的异常调控有关。本案所报道的患儿生后发现舌大、住院期间出现低血糖、后期随访有脐疝为主要临床表现,基因检测结果提示CDKN1C基因编码区出现杂合错义变异,后续随访至2岁期间未发现偏侧过度生长、肿瘤、肾脏相关问题等其他特征。

2.1 临床主要特征

2.1.1 产前和围生期:羊水过多、早产和巨大胎儿BWS的发生率可高达50%。其他常见的特征包括长脐带和增大的胎盘,患儿胎盘平均重量几乎是正常胎龄胎儿胎盘的两倍。据报道,部分婴儿的胎盘间充质发育不良随后被发现具有BWS的特征^[5]。BWS婴儿的死亡风险增加主要是由于早产、大舌语缺失、低血糖和少数心肌病的并发症^[1]。

2.1.2 半增生:也被称为偏侧过度生长、半肥厚、不对称过度生长或节段性过度生长,通常可以在出生时被发现,但随着患儿的成长,这种表现可能会变得明显。半增生可能影响身体的部分区域或特定的器官和组织。半增生症的典型特征是肌肉组织过度生长,导致体积差异,但也可能与骨骼过度生长有关。当几个身体节段受累时,半增生可能局限于身体的一侧或累及对侧。不对称生长可以在整个童年时期保持相对稳定,然而也有观察到进行性不对称生长可能与特定组织中的镶嵌现象(即

11p15.5 基因改变的细胞百分比)有关。

2.1.3 颅面特征:约 90% 的舌大通常在出生时出现,但出生后也可逐步出现舌大^[6]。舌大通常包括舌头在长度、宽度和 / 或厚度的增加。当评估舌大时,确保舌组织本身扩大是很重要的,张力不足也会导致舌头变大,舌头不能保留在口腔。舌大偶尔会阻碍新生儿的呼吸,患儿可能需要呼吸支持、舌头缩小术,在某些情况下需行气管切开术。舌大也可能干扰新生儿和婴儿的喂养。此外,口腔的生长可能最终会适应舌头的增大。腭裂在受影响个体中是一种罕见的表现。患儿耳部病变可能是单侧或双侧,耳垂褶皱通常在耳垂的前部,成年后出现的耳垂褶皱不被认为是 BWS 的特征。BWS 颅面特征可能包括眶下皱褶、脸中部后缩、上唇朱红色薄、下颌突出,在儿童时期可能变得更加明显。

2.1.4 内分泌异常:约 50% 的 BWS 婴儿会发生低血糖^[7]。大部分的低血糖发作是轻微和短暂的,在 72 h 或更短时间内消退。但由于高胰岛素血症,低血糖可持续 72 h 以上。在出生后的第 1 个月偶尔会观察到延迟性低血糖发作。患儿也可甲状腺功能减退,但并不常见。

2.1.5 前腹壁缺损:常见脐膨出、脐疝和腹直肌移位。

2.1.6 肿瘤形成:BWS 患儿发生多种肿瘤的风险增加,尤其是肾母细胞瘤和肝母细胞瘤,其他肿瘤也可能被发现^[8]。Wilms 肿瘤的风险增加集中在 7 岁以前^[9]。然而,在年龄 >7 岁的 BWS 患儿中也有 Wilms 肿瘤的报道^[10]。发生肝母细胞瘤的风险集中在 3~4 岁^[11]。BWS 患儿发生特定肿瘤的风险与潜在的分子机制和某些表型特征(如半增生、肾肥大)相关^[12-16]。

2.1.7 其他肾脏问题:恶性肿瘤以外的肾脏异常包括髓质发育不良、重复收集系统、肾钙质沉着症、髓质海绵肾、囊性改变和憩室^[17]。即使没有肾脏异常,BWS 患儿也可出现高尿钙症。一项研究表明,在 18 例 BWS 患者中,22% 有高钙尿症(一般人群为 7%~10%),11% 有肾钙质沉着症(一般人群为 7%~10%)^[18]。

2.1.8 认知和行为发育:除非有染色体异常、脑畸形、缺氧史或严重的未经治疗的低血糖,BWS 患儿的认知和神经行为发育通常正常。此外,部分 BWS 患儿有语言理解问题和 / 或大肌肉运动发展问题^[19],需要进一步的研究,包括纵向神经发育评估和类似问题的家族史回顾,以准确评估 BWS 患儿的神经行为和认知发展是否受到影响。

2.1.9 心血管疾病:在分子检测之前,约有 20% 的受影响个体报告心脏肿大,如果在婴儿期进行胸部 X 线检查,可能会发现心脏肿大,但通常无需治疗即可消退。心肌病有报道,但很少见。

2.1.10 听力损失:BWS 患者的听力损失报道较少,可能是感觉神经性或镫骨固定引起的传导性听力损失^[20-21]。

2.1.11 血液:偶尔可观察到新生儿红细胞增多症,但通常不需要治疗,是自限性的^[1]。

2.1.12 皮肤:BWS 患儿中可见皮肤和肝脏等腹腔内器官的血管瘤^[1]。

2.1.13 成年:成年后患儿症状通常好转。然而,老年人可能会出现健康问题,例如肾髓质发育不良、尿石症、男性生育能力低下,这些问题通常源于儿童期,如无精子症可能是由于隐睾手术矫治晚期引起的^[22]。此外,良性肿瘤(乳腺纤维上皮瘤、无功能性肾上腺腺瘤、肝血管瘤、子宫肌瘤)和恶性肿瘤(早期 T 细胞前体急性淋巴细胞白血病、管腔内生生殖细胞瘤、睾丸 Sertoli 细胞瘤)和在幼儿期以外诊断出的恶性肿瘤,在一项研究中,发现了在幼儿期以外(即 7~8 岁以后)诊断出的肿瘤,其中包括一例 22 岁的肝母细胞瘤病例与儿科表现一样,BWS 的成人健康问题可能与特定的分子亚型有关,但还需要进一步研究^[22]。

2.2 基因定位

在 BWS 患者中观察到的分子变化包括 11p15.5 染色体的遗传和 / 或表观遗传改变^[23-24]。表观遗传改变包括两个印迹中心(IC1, IC2)中至少一个中心的 DNA 甲基化或组蛋白修饰的改变^[24-26]。IC1 与基因 H19(一种功能未知的非编码 RNA)和胰岛素样生长因子 2(IGF2)相关。IC2 与 *kenq10t1* 的 5' 区域重叠,*kenq10t1* 是 *KCNQ1* 基因内含子 10 中的一种非编码 RNA^[27]。在这个区域还有其他一些与 BWS 有关的印迹基因,包括 *CDKN1C* 基因。在人类中,11p15.5 染色体上母体 IC2 的甲基化缺失已被证明与 *CDKN1C* 表达减少有关,从而解释了此类 BWS 病例的病理生理学^[28]。

2.3 突变基因分析

CDKN1C 包含 3 个外显子和 2 个富含 gc 的内含子,分别为 535 bp 和 83 bp。选择性剪接导致了翻译起始的异质性。*CDKN1C* 蛋白有 316 个氨基酸,在心脏、大脑、肺、骨骼肌、肾脏、胰腺和睾丸中表达。该蛋白由 3 个结构不同的结构域组成: N 端结构域(aa 1-110)与细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 p21Cip1 和 p27Kip1 非常相似,并且已被证明是抑制细胞周期蛋白依赖性激酶所必需的;一个中心高度多态的六核苷酸重复序列,编码脯氨酸-丙氨酸系列重复序列, *papa* 重复序列(aa 156-213);一个高度保守的 c 端区域(QT 结构域),与 p27Kip1 具有同源性。

据报道,在明显孤立的半发育不全(侧向过度生长)

患者中,存在 11p15 的分子改变,包括 IC2 的甲基化缺失、IC1 的甲基化获得^[29],以及 11p15 父系单亲断裂^[30]。印迹基因的异常表达可由导致 11p15.5 甲基化模式异常的表现遗传或基因组改变、11p15.5 染色体拷贝数变异或杂合母系遗传 CDKN1C 致病变异引起。CDKN1C 编码 p57KIP2 蛋白, p57KIP2 是周期蛋白依赖性激酶抑制剂家族的一员,可负性调节细胞增殖,该基因既是推定的肿瘤抑制基因,也是胎儿生长的潜在负调节因子。这两种功能以及该基因在母体中的优先表达(父系等位基因转录的不完全抑制)均支持该基因在 BWS 中的因果作用。据报道,大约 5% 患者存在该基因的致病性变异。CDKN1C 致病性变异更常见于脐膨出、腭裂和阳性家族史的个体。然而,目前并不是所有的 BWS 垂直传播病例可归因于 CDKN1C 的致病变异^[31]。

IC1 和 IC2 控制大染色体结构域的基因表达, IC1 是染色体 11p15.5 上的端粒印迹中心,位于 H19 启动子的上游,调节 H19 和 IGF2 的表达。IC1 也可称为 ICR1、DMR1 或 H19DMR,通常在父源性等位基因上甲基化,而在母源性等位基因上未甲基化。IC2 是着丝粒印记中心,调节多种基因的表达,包括 *kcnq10t1*、*KCNQ1* 和 *CDKN1C*,其也可以被称为 ICR2、DMR2 或 *KvDMR1*,通常在母系遗传的等位基因上甲基化,而在父系遗传的等位基因上未甲基化。*Domain1* 是端粒,包含印迹基因 H19 和 IGF2。H19 和 IGF2 是相互表达的印迹基因, H19 由母系衍生的等位基因表达, IGF2 由父系衍生的等位基因表达,该结构域的表达受 IC1 调控。IC1 通常在父源性等位基因上甲基化,而在母源性等位基因上未甲基化。转录调控是通过将锌指绝缘蛋白 CTCF 与 IC1 内的一致序列结合来完成的。CTCF 仅结合未甲基化序列(母体衍生的等位基因),并干扰与 IGF2 启动子相互作用的下游增强子。*Domain2* 包含印迹基因 *CDKN1C*、*KCNQ1* 和 *kcnq10t1*,由 IC2 控制。IC2 位于 *KCNQ1* 的内含子 10 上。IC2 包含 *kcnq10t1* 的启动子, *kcnq10t1* 是一种具有调控功能的非编码 RNA,虽然该区域的确切调控尚不清楚,但已知母系遗传染色体上 IC2 甲基化的缺失会导致正常父系遗传的双等位基因表达 *KCNQ10T1* 表示;此外,研究表明患有 BWS 和母源染色体上 IC2 甲基化缺失的个体会降低 *CDKN1C* 的表达^[32]。

2.4 突变基因致病机制的研究

BWS 的遗传复杂性目前可以用不止一个印记基因的功能参与来解释。有研究证实了这一点,这些研究表明, BWS 患者之间的表型差异可能定义了突变亚组^[33]。外凸症常见于 p57KIP2 (*CDKN1C*) 突变患者,而不见

于双等位基因 IGF2 患者。然而,携带 p57KIP2 (*CDKN1C*) 突变的患者不会出现儿童肿瘤,这些更常与 IGF2 和 / 或 H19 的印记丢失相关。此外, LIT1 印记丢失 (*kcnq10t1/KvLQT1-AS*) 患者通常与外瘤而非胚胎性肿瘤相关,表明 LIT1 (*kcnq10t1/KvLQT1-AS*) 的印记丢失与 p57KIP2 (*CDKN1C*) 的表达缺失之间存在联系。小鼠研究表明, IGF2 和 p57KIP2 (*CDKN1C*) 在 BWS 中发挥作用,母体遗传小鼠 p57Kip2 (*Cdkn1c*) 基因的靶向缺失会导致发育异常,包括畸形和腭裂^[34-35]。IGF2 的过度表达,无论是通过转基因还是通过靶向删除附近的 H19 基因,均会导致与 BWS 患者相似的过度生长表型^[36-39]。单独来看,这两种突变均不能完全复制人类疾病。

与 BWS 相关的其他遗传改变包括 11 号染色体的父系单亲二体 (UPD) (约 20%), *CDKN1C* 基因突变 (5%~10%), IC1 微缺失 (约 5%) 和罕见的 IC2 微重复 (1%)^[40-41]。在 BWS 病例中,细胞遗传学上可见的染色体改变与 BWS 表型相关,包括 11p15.5 染色体的父系遗传复制和母系遗传易位或倒位。涉及染色体 11p15.5 的不平衡染色体重排改变了印迹基因的拷贝数,从而可能改变了生长调节基因的表达。11p15.5 染色体明显平衡易位或倒位的母系遗传 BWS 患者表现出典型的临床特征,但机制尚不清楚。FISH 定位研究揭示,染色体 11p15.5 的易位和反转断点主要集中在 *KCNQ1* 基因的近旁,覆盖了超过 400 000 个碱基的区域。与 BWS 相关的这些易位和倒位进一步证实了断点位于 *KCNQ1* 基因的数百万个碱基的中心区域。在这些平衡易位和倒位中,并未发现单拷贝基因组序列的变异。推测可能存在一种长距离位置效应导致了 11p15.5 印迹基因簇中基因表达的异常,这可能是导致 BWS 的机制之一。

CDKN1C 基因定位于染色体 11p15 区域,该基因在人类中表现出父系印记,即母体等位基因表达优先,其编码的蛋白质是一种细胞周期独立激酶的抑制剂,能够与多种 G1 期 Cyclin/CdK 复合物紧密结合,发挥强效的抑制作用,从而负向调控细胞增殖。由于细胞周期调控基因的变异与肿瘤的发生发展紧密相关,因此,有理由将 *CDKN1C* 视作一种潜在的肿瘤抑制基因。尽管如此,而且 BWS 患者发生胚胎性肿瘤的风险增加了 1 000 倍,包括肾母细胞瘤、肝母细胞瘤和横纹肌肉瘤,但没有确凿的证据表明 *CDKN1C* 突变的 BWS 患者发生肿瘤的风险增加^[42]。

综上所述,本例患儿具有舌大、低血糖、脐疝、先天性心脏病等 BWS 典型症状,同时基因显示相应基因的变异,进一步考虑诊断 BWS,通过后期的门诊随访,

该患儿未发现肿瘤，智力、生长发育正常。BWS 是一种罕见病，诊断主要是依赖于患儿生后临床表现及分子学检测，临床表现差异大，各症状出现的年龄阶段不一，从产前至学龄期均可出现相关症状，总体预后良好，需早发现、早诊断、早治疗，密切监测肿瘤的发生。

作者贡献：曾柳钰负责文章构思、查阅文献及论文撰写；杨秀芳负责论文修订、质量控制及审校，对论文整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MISHRA D, CHAKOLE V. Beckwith Wiedemann syndrome [J]. *Pan Afr Med J*, 2023, 45: 17. DOI: 10.11604/pamj.2023.45.17.38741.
- [2] LI M, SQUIRE J A, WEKSBERG R. Molecular genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Curr Opin Pediatr*, 1997, 9 (6): 623-629. DOI: 10.1097/00008480-199712000-00012.
- [3] LI M, SQUIRE J A, WEKSBERG R. Molecular genetics of Wiedemann-Beckwith syndrome [J]. *Am J Med Genet*, 1998, 79 (4): 253-259.
- [4] MUSSA A, RUSSO S, CRESCENZO A D, et al. Prevalence of Beckwith-Wiedemann syndrome in north west of Italy [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A (10): 2481-2486. DOI: 10.1002/ajmg.a.36080.
- [5] BRIOUDE F, KALISH J M, MUSSA A, et al. Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14 (4): 229-249. DOI: 10.1038/nrendo.2017.166.
- [6] MUSSA A, RUSSO S, CRESCENZO A D, et al. (Epi) genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24 (2): 183-190. DOI: 10.1038/ejhg.2015.88.
- [7] MUSSA A, MOLINATTO C, BALDASSARRE G, et al. Cancer risk in beckwith-wiedemann syndrome: a systematic review and meta-analysis outlining a novel (epi) genotype specific histotype targeted screening protocol [J]. *J Pediatr*, 2016, 176: 142-149.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.038.
- [8] CÖKTÜ S, SPIX C, KAISER M, et al. Cancer incidence and spectrum among children with genetically confirmed Beckwith-Wiedemann spectrum in Germany: a retrospective cohort study [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123 (4): 619-623. DOI: 10.1038/s41416-020-0911-x.
- [9] MUSSA A, DUFFY K A, CARLI D, et al. The effectiveness of Wilms tumor screening in Beckwith-Wiedemann spectrum [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1993, 145 (12): 3115-3123. DOI: 10.1007/s00432-019-03038-3.
- [10] GAZZIN A, CARLI D, SIRCHIA F, et al. Phenotype evolution and health issues of adults with Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179 (9): 1691-1702. DOI: 10.1002/ajmg.a.61301.
- [11] MUSSA A, DUFFY K A, CARLI D, et al. Defining an optimal time window to screen for hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66 (1): e27492. DOI: 10.1002/pbc.27492.
- [12] CHOUFANI S, SHUMAN C, WEKSBERG R. Molecular findings in Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2013, 163C (2): 131-140. DOI: 10.1002/ajmg.c.31363.
- [13] MAAS S M, VANSENNE F, KADOUCHE D J, et al. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170 (9): 2248-2260. DOI: 10.1002/ajmg.a.37801.
- [14] MUSSA A, MOLINATTO C, BALDASSARRE G, et al. Cancer risk in beckwith-wiedemann syndrome: a systematic review and meta-analysis outlining a novel (epi) genotype specific histotype targeted screening protocol [J]. *J Pediatr*, 2016, 176: 142-149.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.038.
- [15] BRZEZINSKI J, SHUMAN C, WEKSBERG R. Hereditary overgrowth syndromes [M] //MALKIN D. *The Hereditary Basis of Childhood Cancer*. Cham: Springer, 2021: 163-188.
- [16] DUFFY K A, GETZ K D, HATHAWAY E R, et al. Characteristics associated with tumor development in individuals diagnosed with beckwith-wiedemann spectrum: novel tumor- (epi) genotype-phenotype associations in the BWSp population [J]. *Genes*, 2021, 12 (11): 1839. DOI: 10.3390/genes12111839.
- [17] MUSSA A, PERUZZI L, CHIESA N, et al. Nephrological findings and genotype-phenotype correlation in Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27 (3): 397-406. DOI: 10.1007/s00467-011-2009-4.
- [18] GOLDMAN M, SHUMAN C, WEKSBERG R, et al. Hypercalciuria in Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *J Pediatr*, 2003, 142 (2): 206-208. DOI: 10.1067/mpd.2003.82.
- [19] BUTTI N, CASTAGNA A, MONTIROSSO R. Psychosocial difficulties in preschool-age children with beckwith-wiedemann syndrome: an exploratory study [J]. *Children*, 2022, 9 (4): 551. DOI: 10.3390/children9040551.
- [20] KANTAPUTRA P N, SITTIVANGKUL R, SONSUWAN N, et al. A novel mutation in CDKN1C in sibs with Beckwith-Wiedemann syndrome and cleft palate, sensorineural hearing loss, and supernumerary flexion creases [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A (1): 192-197. DOI: 10.1002/ajmg.a.35663.
- [21] HOPUSU E, AARNISALO A, PITKARANTA A. Progressive stapodial fixation in Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129 (10): 1131-1134. DOI: 10.1001/archotol.129.10.1131.
- [22] GAZZIN A, CARLI D, SIRCHIA F, et al. Phenotype evolution and health issues of adults with Beckwith-Wiedemann

- syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2019, 179 (9): 1691–1702. DOI: 10.1002/ajmg.a.61301.
- [23] COOPER W N, LUHARIA A, EVANS G A, et al. Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13 (9): 1025–1032. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201463.
- [24] WEKSBERG R, SHUMAN C, SMITH A C. Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *American J Med Genetics Pt C*, 2005, 137C (1): 12–23. DOI: 10.1002/ajmg.c.30058.
- [25] WEKSBERG R, SMITH A C, SQUIRE J, et al. Beckwith–Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development [J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12 (Spec No 1): R61–68. DOI: 10.1093/hmg/ddg067.
- [26] DIAZ–MEYER N, YANG Y, SAIT S N, et al. Alternative mechanisms associated with silencing of CDKN1C in Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *J Med Genet*, 2005, 42 (8): 648–655. DOI: 10.1136/jmg.2004.030593.
- [27] SMILINICH N J, DAY C D, FITZPATRICK G V, et al. A maternally methylated CpG island in KvLQTI is associated with an antisense paternal transcript and loss of imprinting in Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96 (14): 8064–8069. DOI: 10.1073/pnas.96.14.8064.
- [28] DIAZ–MEYER N, DAY C D, KHATOD K, et al. Silencing of CDKN1C (p57KIP2) is associated with hypomethylation at KvDMR1 in Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *J Med Genet*, 2003, 40 (11): 797–801. DOI: 10.1136/jmg.40.11.797.
- [29] MARTIN R A, GRANGE D K, ZEHNBAUER B, et al. LIT1 and H19 methylation defects in isolated hemihyperplasia [J]. *Am J Med Genet A*, 2005, 134A (2): 129–131. DOI: 10.1002/ajmg.a.30578.
- [30] SHUMAN C, STEELE L, FEI Y L, et al. Paternal uniparental disomy of 11p15 is associated with isolated hemihyperplasia and expands the Beckwith–Wiedemann syndrome spectrum [C] // *American Journal of Human Genetics*. 1427 e 60th st, Chicago, IL 60637–2954 USA: Univ Chicago Press, 2002, 71 (4): 477–477.
- [31] CARDOSO L C A, PARRA A, GIL C R, et al. Clinical spectrum and tumour risk analysis in patients with beckwith–wiedemann syndrome due to CDKN1C pathogenic variants [J]. *Cancers*, 2022, 14 (15): 3807. DOI: 10.3390/cancers14153807.
- [32] DIAZ–MEYER N, DAY C D, KHATOD K, et al. Silencing of CDKN1C (p57KIP2) is associated with hypomethylation at KvDMR1 in Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *J Med Genet*, 2003, 40 (11): 797–801. DOI: 10.1136/jmg.40.11.797.
- [33] ENGEL J R, SMALLWOOD A, HARPER A, et al. Epigenotype–phenotype correlations in Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *J Med Genet*, 2000, 37 (12): 921–926. DOI: 10.1136/jmg.37.12.921.
- [34] ZHANG P, LIÉGEOIS N J, WONG C, et al. Altered cell differentiation and proliferation in mice lacking p57KIP2 indicates a role in Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *Nature*, 1997, 387 (6629): 151–158. DOI: 10.1038/387151a0.
- [35] YAN Y, FRISÉN J, LEE M H, et al. Ablation of the CDK inhibitor p57Kip2 results in increased apoptosis and delayed differentiation during mouse development [J]. *Genes Dev*, 1997, 11 (8): 973–983. DOI: 10.1101/gad.11.8.973.
- [36] WARD A, BATES P, FISHER R, et al. Disproportionate growth in mice with Igf–2 transgenes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91 (22): 10365–10369. DOI: 10.1073/pnas.91.22.10365.
- [37] WOLF E, KRAMER R, BLUM W F, et al. Consequences of postnatally elevated insulin–like growth factor– II in transgenic mice: endocrine changes and effects on body and organ growth [J]. *Endocrinology*, 1994, 135 (5): 1877–1886. DOI: 10.1210/endo.135.5.7525257.
- [38] EGGENSCHWILER J, LUDWIG T, FISHER P, et al. Mouse mutant embryos overexpressing IGF– II exhibit phenotypic features of the Beckwith–Wiedemann and Simpson–Golabi–Behmel syndromes [J]. *Genes Dev*, 1997, 11 (23): 3128–3142. DOI: 10.1101/gad.11.23.3128.
- [39] SUN F L, DEAN W L, KELSEY G, et al. Transactivation of Igf2 in a mouse model of Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *Nature*, 1997, 389 (6653): 809–815. DOI: 10.1038/39797.
- [40] SPARAGO A, CERRATO F, VERNUCCI M, et al. Microdeletions in the human H19 DMR result in loss of IGF2 imprinting and Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *Nat Genet*, 2004, 36 (9): 958–960. DOI: 10.1038/ng1410.
- [41] NIEMITZ E L, DEBAUN M R, FALLON J, et al. Microdeletion of LIT1 in familial Beckwith–Wiedemann syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 75 (5): 844–849. DOI: 10.1086/425343.
- [42] WIEDEMANN H R. Tumours and hemihypertrophy associated with Wiedemann–Beckwith syndrome [J]. *Eur J Pediatr*, 1983, 141 (2): 129. DOI: 10.1007/BF00496807.

(收稿日期: 2024–04–17; 修回日期: 2024–06–13)

(本文编辑: 邹琳)