

گزارش موردی Case Report

سندرم بک ویت ویدمن در یک نوزاد

دکتر فاطمه اقبالیان*

Beckwith-Wiedemann syndrome in a newborn

F.Eghbalian

*Abstract

Beckwith-Wiedemann Syndrome is a congenital growth disorder with unknown etiology which correlates with a number and genetic disorders.

The prevalence of this syndrome is 1/15000 live birth and the mortality rate is 20% due to complication of prematurity, omphalocele, macroglossia, neonatal hypoglycemia and rarely cardiomyopathy. The basis for diagnosis includes at least two major and one minor criteria.

This article presents a 7 hours old neonate with omphalocele, macroglossia and late neonatal hypoglycemia. Having diagnosed as BWS, the patient underwent for repair of abdominal wall defect, correction of hypoglycemia and abdominal sonography to assess the embryonal tumors. A serum insulin level measurement plus an isotope scan on pancreas to determine the cause of hypoglycemia were requested.

Keywords: Medical Genetics, Beckwith-Wiedemann, Infancy and Childhood Mortality, Premature Infant, Neonatal Abnormalities, Hypoglycemia

*چکیده

سندرم بک ویت ویدمن (BWS)، اختلال رشد مادرزادی با علت ناشناخته است که با برخی از اختلال های ژنتیکی ارتباط دارد. شیوع این بیماری یک در هر پانزده هزار تولد زنده و مرگ و میر بیماران حدود ۲۰٪ است که بیش تر به علت عوارضی مانند نارس، امفالوسل، ماکروگلسی، هیپوگلیسمی نوزادی و به ندرت کاردیومیوپاتی است. اساس تشخیص آن وجود حداقل دو معیار اصلی و یک معیار فرعی است. در این مقاله یک نوزاد ۷ ساعته با امفالوسل، ماکروگلسی و هیپوگلیسمی دیررس نوزادی معرفی می شود که پس از مطرح شدن تشخیص BWS تحت ترمیم نقص جداره شکم، اصلاح هیپوگلیسمی و سونوگرافی کامل شکم برای بررسی تومورهای امبریونال قرار گرفت و اندازه گیری انسولین سرم و اسکن ایزوتوپ برای بررسی پانکراس و تشخیص علت هیپوگلیسمی بیمار پیشنهاد شد.

کلید واژه ها: ژنتیک پزشکی، بک ویت ویدمن، مرگ و میر در نوزادی و کودکی، نوزاد نارس، ناهنجاری های نوزادان، کاهش

قند خون

* مقدمه :

سندرم بک ویت ویدمن (Beckwith - wiedmann syndrome) یا Congenital overgrowth syndrome) یک اختلال رشد است که با ماکروزومی، ماکروگلوسی، ویسرومگالی، تومورهای امبریونال (ویلمز، هپاتوبلاستوما، نروبلاستوما، رابدومیوسارکوما)، امفالوسل، هیپوگلیسمی نوزادی و شیارهای گوش مشخص می شود.^(۱) شیوع آن حدود یک در پانزده هزار تولد زنده است.^(۲) میزان شیوع در هر دو جنس یکسان گزارش شده است و در تمام گروه‌های نژادی دیده می شود.^(۳) عامل بیماری پیچیده بوده و به خوبی شناخته نشده است. ۸۵ درصد موارد اسپورادیک هستند و کاریوتیپ طبیعی دارند و ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد به صورت اتوزوم غالب منتقل می شود.^(۱) این سندرم اغلب در تشخیص افتراقی کودکانی که دچار رشد بیش از حد هستند، قرار می گیرد. سندرم های پرلن، کاستلو و همی هیپرپلازی ها نیز در تشخیص افتراقی BWS قرار می گیرند.^(۴) برای تشخیص BWS باید حداقل ۳ یافته (۲ یافته اصلی و ۱ یافته فرعی) در بیمار وجود داشته باشد. معیارهای اصلی عبارت اند از: تاریخچه خانوادگی مثبت، ماکروزومی، آنومالی های لاله گوش (بیش از ۷۵ درصد موارد)، ماکروگلوسی، امفالوسل، ویسرومگالی، تومورهای امبریونال (ویلمز، هپاتوبلاستوما و رابدومیوسارکوما)، همی هیپرپلازی، سیتومگالی آدرنو کورتیکال، آنومالی های کلیه (انومالی ساختمانی، نفرومگالی و نفروکلسینوز و شکاف کام (نادر). معیارهای فرعی عبارت اند از: پلی هیدروآمنیوس، نارسی، هیپوگلیسمی نوزادی، خال شعله شمعی (در صورت وجود همائزیوم)، نمای ویژه صورت (شامل هیپوپلازی میانی صورت و شیارهای زیر چشمی)،

کاردیومگالی، دیاستازیس حرکتی، سن استخوانی پیشرفته و دوقلوهای منوزیگوت (که معمولاً دختر هستند)، هیپوگلیسمی نیز در برخی بیماران گزارش شده است.^(۳)

معرفی بیمار :

بیمار نوزاد پسر ۷ ساعته ای بود که در تاریخ ۱۳۸۱/۹/۲۸ از تویسرکان به دلیل امفالوسل به بیمارستان اکباتان همدان اعزام شد. بیمار نوزاد رسیده حاصل زایمان واژینال طبیعی با آپگار طبیعی بود که پس از زایمان متوجه بیرون زدگی احشاء از ناف بیمار شده بودند. همراهان سابقه تشنج، استفراغ و مشکل خاص دیگری را ذکر نمی کردند.

نوزاد فرزند اول خانواده بود و والدین با یکدیگر نسبت فامیلی نزدیک داشتند (پسرعمو، دخترعمو). در سابقه خانوادگی بیمار اختلال های مشابه وجود نداشت. در بدو مراجعه، علائم حیاتی وی طبیعی بود. قد بیمار ۴۷ سانتی متر (بین صدک ۱۰ و ۲۵)، وزن ۲۲۰۰ گرم (زیر صدک ۵) و دور سر ۳۷ سانتی متر (زیر صدک ۵) بود. فوتتانل قدامی به اندازه ۳×۲/۵ سانتی متر و فوتتانل خلفی به اندازه ۰/۵×۰/۵ سانتی متر باز بود. زبان بزرگ بود و خارج از دهان قرار داشت (شکل شماره ۱).

شکل ۱- نوزاد مبتلا به BWS همراه با ماکروگلوسی

برای بیمار اندازه گیری سطح انسولین سرم در زمان هیپوگلیسمی انجام شد که مقدار انسولین سرم ۱۱ میکرویونیت در میلی لیتر گزارش شد.

پس از اصلاح آب و الکترولیت و مشاوره جراحی و تشخیص امفالوسل، بیمار تحت ترمیم نقص جدار شکم و امفالوپلاستی قرار گرفت. هیپوگلیسمی بیمار با تجویز سرم قندی تا ۱۲/۵ درصد و دیازوکساید به صورت نسبی اصلاح شد و با توجه به وجود هیپرانسولینسم، جهت اصلاح هیپوگلیسمی مقاوم به درمان پانکراتکتومی ساب توتال توصیه شد و نوزاد به بخش جراحی اطفال ارجاع داده شد.

* بحث و نتیجه گیری :

در بیمار فوق با توجه به وجود امفالوسل و ماکروگلوسی (۲ یافته اصلی) و هیپوگلیسمی (یافته فرعی) تشخیص BWS مطرح شد.

ماکروگلوسی در بیش از ۸۰ درصد بیماران مبتلا به BWS وجود دارد و عموماً همراه با ماکروزومی در زمان تولد دیده می شود، اما می تواند پس از تولد نیز تظاهر یابد.^(۱) اگر چه سرعت رشد زبان در ماکروگلوسیا به مرور کاهش می یابد و رشد فک به صورت جبرانی تسریع می شود، اما انجام جراحی نیز مفید است که به طور معمول بین ۲ تا ۴ سالگی انجام می شود.^(۱)

هیپوگلیسمی نوزادی حداقل در نیمی از موارد دیده می شود که علت آن، هیپرانسولینسم در نظر گرفته می شود.^(۳)

بیش تر موارد هیپوگلیسمی گذرا و خفیف است، اما در موارد شدید، ممکن است پایدار باشد. گاهی شروع هیپوگلیسمی تأخیری است که در بیمار فوق هیپوگلیسمی در روز پنجم پس از تولد اتفاق افتاد.^(۱) در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع، تکامل بیمار به شدت تحت تأثیر قرار خواهد گرفت. لذا در برخورد با

معاینه قلب و ریه طبیعی بود و در ناحیه شکم بیرون زدگی احشاء از ناف وجود داشت (شکل شماره ۲).

شکل ۲- نوزاد مبتلا به BWS همراه با امفالوسل

دستگاه تناسلی طبیعی و پسرانه بود. واکنش مکیدن ضعیف ولی سایر واکنش ها طبیعی بودند. در آزمایش های درخواست شده، نتایج زیر به دست آمد :

تعداد پلاکت ها ۷۹۰۰۰، هموگلوبین ۱۶، تعداد گلبول های سفید ۱۴۳۰۰، CRP ۳⁺، Pt ۱۸، Ptt ۵۳، رتیکولوسیت ۲/۶، کومبز مستقیم منفی، گروه خون AB⁺، G6pD طبیعی، کلسیم، سدیم، پتاسیم، BUN و کراتینین طبیعی بودند. قند خون پنجمین روز ۳۲ میلی گرم در دسی لیتر گزارش شد. آزمایش های تیروئیدی طبیعی بودند. در بررسی نمونه ادرار، حجم مخصوص ادرار ۱۰۰۶ بود. پروتئین و باکتری به میزان کم گزارش شد. خون ۱⁺ و ۱۰ تا ۱۵ عدد RBC به دست آمد. کشت خون، ادرار و CSF و همچنین تجزیه CSF طبیعی گزارش شد. در تجزیه و تحلیل گازهای خون شریانی، اسیدوز متابولیک خفیف مشاهده شد. کبد، طحال و پانکراس در سونوگرافی طبیعی گزارش شدند، ولی کیسه صفرا دیده نشد که احتمالاً به دلیل انقباض ناشی از ناشتانبودن بیمار بوده است. کلیه ها و مجاری ادراری طبیعی بودند.

کاردیومیوپاتی است. همچنین این بیماران در خطر مرگ و میر ناشی از نئوپلازی به خصوص تومور ویلمز و هپاتوبلاستوما هستند.^(۱)

همدا و همکاران یک شیرخوار مبتلا به BWS همراه با همی هیپرتروفی و هپاتوبلاستوما همزمان را معرفی کرده اند که میزان آلفافیتوپروتئین وی حتی پس از برداشتن کامل تومور بالا بوده است و علت این پدیده را مربوط به ماهیت پرولیفراتیو بیماری ذکر کرده اند.^(۸)

برآورد خطر ایجاد تومور در این مبتلایان، ۷/۵ درصد است که در ۸ سال اول زندگی بیماران بیش تر دیده می شود.^(۱) در یک مطالعه در نیومکزیکو ۵ شیرخوار مبتلا به BWS از طریق سونوگرافی شکم و اندازه گیری آلفافیتو پروتئین پیگیری شدند و محققین به کمک این دو روش توانستند به تشخیص زود هنگام هپاتوبلاستوما برسند.^(۹)

بیمارانی که فنوتیپ خفیف تری (کمتر از ۳ یافته) دارند نیز ممکن است به تومور مبتلا شوند، بنابراین باید پی گیری شده و تحت نظر باشند.^(۶،۱) توصیه فعلی پیگیری برای یافتن تومورهای احتمالی امبریونال است که شامل اقدام های نظیر سونوگرافی شکم و اندازه گیری آلفافیتوپروتئین سرم هر ۶ ماه تا سن ۶ سالگی است.^(۳) در مطالعه شاه ۱۰ نوزاد مبتلا به BWS تا ۱۴ سالگی پی گیری شدند که در اسکن کلیه و شکم در سه ماهگی این کودکان شایع ترین یافته ها نفرومگالی و کیست کورتیکومدولاری بود.^(۱۰) تللی و همکاران بر ارزش انجام سونوگرافی شکم و اندازه گیری آلفافیتو پروتئین برای تشخیص زودهنگام تومور آدرنال در این سندرم تأکید دارند.^(۱۱)

در این بیمار سونوگرافی شکم طبیعی گزارش شده بود. بیمار فوق با توجه به وجود هیپرانسولینیسم و هیپوگلیسمی مقاوم به درمان جهت پانکراتکتومی نسبی به بخش جراحی اطفال ارجاع داده شد.

موارد BWS، هیپوگلیسمی به خصوص طی ۷ روز اول پس از تولد از مهم ترین اقدام های پایش است.^(۱)

درمان به موقع هیپوگلیسمی، خطر عوارض عصبی را نیز کاهش می دهد. ۸۰ تا ۹۰ درصد بیمارانی که دچار هیپرانسولینیسم هستند، برای تنظیم قند خون به پانکراتکتومی نسبی نیاز دارند.^(۴،۱)

نقایص دیواره شکم شامل امفالوسل و فتق نافی است که در بیش از ۸۰ درصد موارد دیده می شود.^(۴،۱) در بیمار فوق، امفالوسل به عنوان یک یافته اصلی تشخیص داده شد. این نقایص باید بلافاصله پس از تولد با جراحی ترمیم شوند. اما ماکروگلوسی ممکن است در لوله گذاری اندوتراکتال مشکل ایجاد کند.^(۱) گلدمن و همکاران نوزاد مبتلا به BWS و ماکروگلوسی شدیدی را معرفی کرده اند که با ماسک لارنژیال وی را به خوبی تهویه کرده و مانع از لوله گذاری داخل تراشه وی شدند.^(۵) طی روزهای اول پس از تولد، نقص دیواره شکم این بیمار با استفاده از فلاپ عضلات آپونوروزی زیر جلد و امفالوپلاستی ترمیم شد و خوشبختانه در حین عمل جراحی مشکلی ایجاد نشد.

بیش از ۷۵ درصد این بیماران دچار ماکروزومی هستند که به طور معمول طی رشد در همین حد باقی می ماند، البته بیمار فوق در محدوده طبیعی قد و وزن سن خود قرار داشت. معمولاً تکامل نوزادان مبتلا به BWS طبیعی است، مگر این که همراه آنومالی کروموزومی باشد یا تاریخچه ای از هیپوکسی با هیپوگلیسمی واضح درمان نشده وجود داشته باشد.^(۶،۱) گومز و همکاران یک نوزاد مبتلا به سندرم بک ویت ویدمن همراه با همی هیپریلازی ایزوله را معرفی کرده اند.^(۶) کویچی و همکاران یک مورد میلودیسه پلازی را در یک شیرخوار مبتلا به BWS در سال ۱۹۹۶ گزارش کرده اند.^(۷)

پس از دوران کودکی عوارض BWS شایع نیست و پیش آگهی آن مطلوب است. مرگ و میر بیماران حدود ۲۰ درصد است که بیش تر به علت عوارض نارس، امفالوسل، ماکروگلوسی، هیپوگلیسمی نوزادی و به ندرت

*** مراجع :**

1. Fanarof AA, Martin RJ. Neonatal perinatal medicine, 7th ed, USA, Mosby, 2003. 551, 1366-7
2. Behrman E R, Kliegman MR. Nelson's textbook of pediatrics. 16th ed, Philadelphia, W B Saunders, 2000, 445, 1687, 1736
3. Milan MC, Deanglis Catherine. Oski's pediatrics. Lippincott Williams, 3rd ed, 1999, 218, 223, 346-7
4. Behrman E R, Kliegman M R. Nelson's essentials of pediatrics. 3rd ed, Philadelphia, W B Saunders, 2000, 445, 1687, 1736
5. Goldman L, Nodal C, Jimenez E. Successful airway control with the laryngeal mask in an infant with Beckwith Wiedemann syndrome. Paediatr Anaesth 2000; 10(40): 445-8
6. Gomes M, Ramos E. Beckwith Wiedemann syndrome and isolated hemihyperplasia. Med J 2003 May; 121(3): 1333-8
7. Koishi S, Kubola M, Taniguchi Y. Myelodysplasia in a child with Beckwith Wiedemann syndrome. J Pediatr 1996 Nov; 18(4) 419-20
8. Hamada Y, Takada K. Hepatoblastoma associated with Beckwith Wiedemann syndrome and hemihypertrophy. Pediatr Surg Int 2003 Apr; 19(1-2): 112-4
9. Clericuzio C, Chen E. Serum alpha fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Beckwith Wiedemann syndrome. J Pediatr 2003 Aug; 143(2):270-2
10. Shah K. Beckwith Wiedemann syndrome: role of ultrasound in its management. Clin Radiol 1993 May; 34(3): 313-9
11. Tlili graïess, Gharbi Jemmi, Golli M. Adrenal tumors in Beckwith Wiedemann syndrome. J Radiol 1996 Jun; 75(6-7): 395-8