

# Beckwith-Wiedemann Sendromu ve Uzamış Hipoglisemi

## Beckwith-Wiedemann Syndrome and Prolonged Hypoglycemia

Erdal Peker, Ercan Kırımı, Oğuz Tuncer, Sinan Akbayram

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Van

### Özet

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS), makrosomi, makroglossi, karın duvar defektleri, hemihipertrofi ile karakterize prenatal veya postnatal bir aşırı büyüme sendromudur. Hastalığın komplikasyonları arasında wilms tümörü, rabdomyosarkom, nöroblastom gibi embriyonal kanserlerle ve hipoglisemi sayılmaktadır. BWS'lu bebeklerin yaklaşık %30'unda hipoglisemi rastlanmaktadır. Hipoglisemi nedeni tam olarak bilinmemekte ve hiperinsülinemi suçlanmaktadır. BWS'da hipoglisemi genellikle yaşamın ilk üç gününden sonra iyileşmesine rağmen vakaların %5'inde dirençli hipoglisemi devam etmektedir. Sonuç olarak BWS'lu bebeklerde kan şekeri düzeyleri ilk saatlerden itibaren düzenli izlenmeli ve insülin düzeyleri de kontrol edilmelidir. Hiperinsülinemi varlığında hipoglisemi problemi burada sunulan vakada olduğu gibi uzayabilir.

**Anahtar sözcükler:** Beckwith-Wiedemann sendromu-uzamış hipoglisemi-hiperinsülinemi

### Abstract

Macroglossia, prenatal or postnatal overgrowth, macrosomia, macroglossia, and abdominal wall defects (omphalocele, umbilical hernia, or diastasis recti) permit early recognition of Beckwith-Wiedemann syndrome. Complications include neonatal hypoglycemia and an increased risk for Wilms tumor, adrenal cortical carcinoma, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, and neuroblastoma, among others. The frequency of hypoglycemia in this population is between 30% and 50%. The cause of hypoglycemia is unclear but supports a hyperinsulinemia as the major factor. The majority of infants with hypoglycemia will be asymptomatic and have resolution of the hypoglycemia within the first 3 days of life. Less than 5% will have hypoglycemia beyond the neonatal period. As conclusion, in patients with BWS levels of insulin and blood glucose must be monitored beginning from first hours of life. Hypoglycemia may be prolonged in presence of hyperinsulinemia as like this present case.

**Key words:** Beckwith-Wiedemann syndrome-prolonged hypoglycemia-hyperinsulinemia

### GİRİŞ

Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS), makrosomi, makroglossi, karın duvar defektleri, hemihipertrofi, yenidoğan döneminde hipoglisemi, süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde ise embriyonal kanserlerle karakterize bir aşırı büyüme sendromudur (1-4). BWS'lu bebeklerin yaklaşık %30'unda hipoglisemiye rastlanmaktadır. Hipoglisemi nedeni tam olarak bilinmemekte ve hiperinsülinemi suçlanmaktadır. BWS'da hipoglisemi genellikle yaşamın ilk üç gününden sonra iyileşmesine rağmen vakaların %5'inde dirençli hipoglisemi devam etmektedir (5).

Bu yazıda uzamış hipoglisemisi olan bir Beckwith-Wiedemann sendromlu yenidoğan sunulmaktadır.

### OLGU

Aralarında 1.dereceden (amca çocukları) akrabalık olan 27 yaşındaki annenin 5.gebeliğinden yaşayan 5.çocuğu olarak, ters geldiği ve anne karnında iri olduğu için sezaryenle doğurtulan kız bebek, yenidoğan ünitesinde izleme alındı. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde anne ve babanın herhangi bir sağlık problemi yoktu. Annenin gebelikte kan şekeri normal seyrediyordu. Abisinde böbrek problemi olduğu belirtildi. Fizik muayenede ağırlık: 4300 gr (>97 p), 54 cm (90-97 p) ve baş çevresi: 33,5 cm (10 p) ölçülerinde doğan bebekte BWS ile uyumlu olabilecek başlıca makrosomi,

makroglossi, karın gevşek ve yumuşak saptandı (Resim 1-3). Batın USG'de visseromegali lehine hepatomegali (8.5 cm) ve böbrek boyutları normalden büyük (sağ 7.7x2.8 cm, sol 7.6x3.3 cm) izlendi.

Laboratuvar incelemesinde hipoglisemi (en düşük kan şekeri değeri < 10 mg/dl) dışında başka anormal değer saptanmadı. Tiroid hormon değerleri normaldi. Serum insülin ve c-peptid düzeyleri çok yüksek bulundu (43 uU/mL ve 4,3 ng/mL). Hastanın insülin benzeri büyüme faktörü düzeyi de yüksekti (119 ng/mL).

İlk saatlerden itibaren hipoglisemisi beliren vakada sık besleme, %12,5 dektroz infüzyonu ve glukagon infüzyonuna rağmen ancak sınırdan (40-50 mg/dl) kan şekeri sağlanabildi. Bebek 1 haftalıktan sonra 1,5- 2 saatte olacak şekilde sık besleme ile izleme alındı, fakat zaman zaman hipoglisemik kan şekeri düzeyleri (30-35 mg/dl) saptanması üzerine diazoksit başlandı. Yaklaşık 2 ay diazoksit kullanılan bebekte kan şekeri düzeyleri daha stabil oldu ve tekrarlanan serum insülin ve c-peptid düzeyleri azaldı (23 uU/mL ve 2,2 ng/mL). İzleminin 3. ayında kan şekeri tedavisiz normal düzeylerde izlenen olgu semptomsuz takip edilmektedir.

### TARTIŞMA

1969'da Alman bilim adamı Wiedemann tarafından



**Resim 1. Makroglossi**

tanımlanan BWS, neonatal hipoglisemi ve makroglossi, makrosomi, visseromegali, farklı kulak anomalileri, omfalosel ile karakterize nadir görülen bir sendromdur. Kız ve erkeklerde eşit görülen sendromda % 85 oranında familial sporadik mutasyon bildirilmiştir (1-3, 7).

BWS' lu olguların % 5-10' unda adrenokortikal sendrom ve Wilms tümörü bildirilmiştir. Nadiren, adrenal karsinoid tümör, embriyonal rabdomyosarkom, hepatoblastom, nöroblastom ve diğer embriyonel tümörler literatürde bildirilmiştir (1). BWS genleri 11. kromozom üzerinde olduğundan, normal popülasyona göre BWS' lu olgularda bu kanserlerin görülme sıklığı 600 kez fazladır. Hastamızın yapılan batin USG ve batin BT değerlendirmesinde herhangi bir tümoral oluşuma rastlanılmadı.

BWS' lu bebeklerin %30-50'sinde hipoglisemiye rastlanabilmekle birlikte bunların büyük bir kısmı semptomsuz olup geri kalanı ise genellikle hayatın ilk üç gününde düzelmektedir. Ancak tüm vakaların %5'inde dirençli hipoglisemiler devam edebileceği bildirilmiştir. Bunların da ufak bir bölümü ise kısmi pankreatektomi gerektirebilmektedir. Hipogliseminin altta yatan nedeni pek bilinmemekte, ancak bulgular yenidoğanlarda en sık hipoglisemi nedeni olan hiperinsülineminin önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.



**Resim 2. Tipik makrozomik görünüm**

Geçici veya uzamış hipoglisemilerde insülin sekresyonunun düzenlenmesinde bozukluk olduğu vurgulanmaktadır (2). Yapılan başka bir çalışmada da dirençli hipoglisemisi olan bir BWS olgusunda pankreas beta hücrelerinde ATP hassas potasyum kanallarında defekt bildirilmiştir (3). Klasik BWS özellikleri taşıyan hastamızda aynı zamanda ciddi hipoglisemi de saptandı. Yine bir vakada nesidioblastozis bildirilmiştir (4). Burada sunulan olguda kontrastlı batin BT'de pankreas görüntülemesi normal gözüküyordu. Bizim hastamızda da muhtemelen geçici bir insülin salınım bozukluğu vardı ve olgumuzun büyümesi ile birlikte pankreas adacıklarının da matürasyonunu sağladığı ve normal çalışmaya başladığı varsayımına ulaşıldı.

Ayrırcı tanıda önlenebilir zekâ geriliğinin en önemli nedenlerinden biri olan hipotiroidi özellikle araştırılmalıdır. Literatürde hipotiroidi ile birlikte sunulan vakalar vardır (5). Hastamızın bakılan tiroid fonksiyon testlerinin normal olmasıyla bu tanıdan uzaklaşıldı.

BWS'lu olguların tedavisinde destekleyici multidisipliner yaklaşımlar önerilmektedir. Konuşma terapileri, beslenme zorluklarında geniş büyük yumuşak damak, makroglossiye sekonder gelişen üst hava yolu obstrüksiyonunun önlenmesi için düzeltme operasyonları, omfaloselin stabilizasyonu ve enfeksiyonlardan korunması sayılabilir. Ayrıca bu olgularda genetik danışmaya önem vererek, aileler ilerideki gebelikler için uyarılmalı, BWS'lu olgularında tümör insidansının yüksekliği konusunda aile bilgilendirilmelidir.

Hipogliseminin nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen en sık suçlanan mekanizma hiperinsülinizmdir. Erken çocukluk çağına kadar süregelen hipoglisemileri olan ve kısmi pankreatektomi gerektiren hastalarda yapılan çalışmalarda 11p15 bölgesinde genetik bozukluk olduğu saptanmıştır. Yapılacak ayrıntılı genetik çalışmalar bu hastalıkta görülen hipoglisemileri daha ayrıntılı olarak açıklayabilir. Teknik yetersizliklerden dolayı biz hastamızdan genetik inceleme yapamadık (7).

Sonuç olarak BWS'lu bebeklerde kan şekeri düzeyleri ilk saatlerden itibaren düzenli izlenmeli ve insülin düzeyleri de kontrol edilmelidir. Hiperinsülinemi varlığında hipoglisemi problemi burada sunulan vakada olduğu gibi uzayabilir.



**Resim 3. Yumuşak ve gevşek karın (Umbilikal herni)**

**KAYNAKLAR**

1. Cohen MM Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 2005;8:287-304.
2. De León DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:57-68.
3. Hussain K, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann Syndrome due to defects in the function of pancreatic beta-cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4376-82.
4. Fukuzawa R, Umezawa A, Morikawa Y, et al. Nesidioblastosis and mixed hamartoma of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome: case study including analysis of H19 methylation and insulin-like growth factor 2 genotyping and imprinting. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:381-90.
5. Ramadan GI, Kennea NL. Beckwith-Wiedemann syndrome associated with congenital hypothyroidism in a preterm neonate: a case report and literature review. *J Perinatol* 2009;29:455-57.
6. Wiedemann HR. A new syndrome with hypoglycemia. *Monatsschr Kinderheilkd* 1969;117:239-42.
7. DeBaun MR, King AA, White N. Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol* 2000;24:164-71.