

Tvístæða litnings nr. 11 frá föður hjá sjúklingi með Beckwith-Wiedemann heilkenni

Fyrsta greining á Íslandi – Sjúkratilfelli

Ágrip

Gestur I. Pálsson¹
BARNALÆKNIR

Valdís
Finnsdóttir²
LÍFFRÆÐINGUR

Jóhann Heiðar
Jóhannsson³
BARNMEIÐFRÆÐINGUR

Sigurður
Ingvarsson⁴
KRABBAMEINS-
LÍFFRÆÐINGUR

Í Beckwith-Wiedemann heilkenni kemur fram meðfæddur aukinn líkamsvöxtur hjá ungbörnum, ofvöxtur í líffærum, misræmi í stærð líkamshelminga og aukin hætta á illkynja æxlisvexti. Erfðir heilkennisins geta verið flóknar en einkennast af stökkbreytingum, afbrigðilegri erfðagreypingu og litningagöllum á svæðinu 11p15.5. Lýst er fyrsta tilfelli sem greinst hefur hér á landi með erfðamarkarannsókn sem leiddi í ljós tvístæðu (disomy) litninga nr. 11 frá föður. Greining á Beckwith-Wiedemann heilkenni er mikilvæg í ljósi þess að fylgja þarf þessum börnum vandlega eftir fyrstu æviárin með reglubundnum rannsóknum vegna hattu á illkynja æxlum.

Inngangur

Beckwith-Wiedemann heilkenni er meðfætt ofvaxtarheilkenni sem einkennist af almennum eða svæðisbundnum ofvexti líkamshluta og líffæra og vissum tegundum vanskapnaðar (1). Helstu einkenni á nýburaskeiði eru aukin líkamsstærð (macrosomia), sýnilegur ofvöxtur í öðrum líkamshelmingi (hemihypertrophia), óeðlileg tungustærð (macroglossia), stækkun innri líffæra (visceromegalia), blóðsykurlækkun (hypoglycemia) og galli í kviðvegg (omphalocele). Aukið magn legvatns (polyhydramnios), stór og þykk fylgja og langur naflastrengur eru einnig talin til mikilvægra einkenna við fæðingu. Ýmis önnur einkenni og líkamleg frávik koma fyrir, svo sem afbrigðileg þvag- og kynfæri. Auk alls þessa er hætta á æxlisvexti aukin og greinast 5-10% barnanna með illkynja æxli á fyrstu æviárunum. Nýgengi Beckwith-Wiedemann heilkennis er talið um það bil 1:14 300 nýfædd börn (2). Sjúkdómsgreiningin hefur frá upphafi fyrst og fremst byggst á klínískri skoðun, en erfðarannsóknir, svo sem á erfðamörkum, litningum og stökkbreytingum, geta nú staðfest greiningu enn frekar. Í greininni er lýst fyrsta tilfellinu á Íslandi þar sem klínísk greining var staðfest með erfðamarkagreiningu.

Sjúkratilfelli

Fullburða drengur, fyrsta barn 22 ára gamallar

ENGLISH SUMMARY

Pálsson GI, Finnsdóttir V, Jóhannsson JH, Ingvarsson S

Uniparental disomy of chromosome 11 in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. First reported case in Iceland

Læknablaðið 2005; 91: 837-40

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is a generalized overgrowth condition as well as regional and organ overgrowth in newborn children. It includes an increased risk of certain embryonal tumours. The aetiology of BWS is complex as different genetic and epigenetic alterations at chromosome region 11p15.5 may occur. We report the first case of paternal uniparental disomy in Beckwith-Wiedemann syndrome in Iceland. The diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome is important as the risk of malignant tumors makes it mandatory that the children are followed for several years with regular investigations to detect the tumors as early as possible.

Keywords: Beckwith-Wiedemann syndrome, disomy, genomic imprinting, chromosome 11.

Correspondence: Sigurður Ingvarsson, siguring@hi.is

móður, eðlileg 39 vikna meðganga og fæðing. Stórt barn, fæðingarþyngd 4660 g, lengd 54 cm og höfuðummál 36 cm. Þegar eftir fæðingu var tekið eftir sérkennilegu útliti, áberandi stórrí tungu, sérlega vinstri tunguhelmingi, ásamt ofvexti í vinstri líkamshelmingi, þar með töldu andliti (mynd 1). Blóðsykur mældist lágur fyrst eftir fæðingu og fékk barnið því sykurvatt í æð með góðum árangri. Í heildina hefur drengnum heilsast vel, verið hraustur og þroskast eðlilega. Gekkst þrívægis undir skurðaðgerð á fyrstu árunum með því markmiði að minnka tunguna sem ekki rúmaðist í munnholinu. Áberandi misvöxtur var í líkamshelmingum, og er enn vel merkjanlegur á útlimum og í andliti. Þarf nú upphækkun undir skó á hægri fæti og stærri skó á vinstri fót sem er tæpum 2,5 cm lengri. Til stendur að stöðva vöxt í vinstri ganglim með aðgerð síðar meir. Endurteknar ómrannsóknir á kviðarholslíffærum (lifur, bris, milti, nýru) hafa leitt í ljós líffærastækkunar en ekki gefið tilfelli til grunsemda um æxlisvöxt.

¹Barnaspítali Hringins, Landspítala, ²frumulíffræðideild rannsóknastofu í meinafræði, Landspítala, ³litningarannsóknadeild Landspítala, ⁴Tilraunastöð Háskóla Íslands í meinafræði að Keldum.

Fyrirspurnir og bréfaskipti: Sigurður Ingvarsson, Tilraunastöð HI í meinafræði að Keldum, sími: 5855100, siguring@hi.is

Lykilorð: Beckwith-Wiedemann heilkenni, tvístæða, erfðagreyping, litningur 11.

Figure 1. The patient's facial view, showing a large and protruding tongue and left sided hypertrophy. (The picture is included with the permission of the patient's parents).



Einkenni drengsins samrýmast Beckwith-Wiedemann heilkenni (Beckwith 1969). Það dróft engu að síður í nokkur ár að klínísk greining væri gerð og nauðsynlegar rannsóknir færu fram. Ekki er vitað um ættlægni og því er álitid að um stakstætt (sporadic) tilfelli sé að ræða. Hefðbundin litningarannsókn á litningarannsóknardeild Landspítala gaf til kynna eðlilega litninga, þar með talið eðlilegt litningapar nr. 11, en vitað er að breytingar á litingasvæði 11p15 geta tengst heilkenninu. Nánari rannsókn var gerð með því að skoða „langa litninga“, það er litninga í for-miðfasa frumskiptingar (prometaphase), og flúrljómunarrannsókn var gerð á enda- og þráðhaftssvæði litnings nr. 11 til að leita að smáum yfurfærslum erfðafnis milli litninga. Engin breyting var sjáanleg. Vakin var athygli á því að litningarannsóknin útilokaði ekki Beckwith-Wiedemann heilkenni og að til greina kæmi að gera sérstaka erfðamarkarannsókn á litningi nr. 11 með tilliti til tvístæðu frá sama foreldri (uniparental disomy). Erfðamarkagreining með níu erfðamörkum (microsatellite markers) var þá gerð á frumulíffræðideild Landspítala og gaf

Figure 2. Genotypes of the patient (P), his mother (M) and father (F), using 3 microsatellite markers from chromosome 11p, i.e. D11S1331, D11S907 and D11S1318. The numbers to the right correspond to the size of the PCR products in nt. All three microsatellites give conclusive results on lack of maternal genetic material (see additional results in Table I).

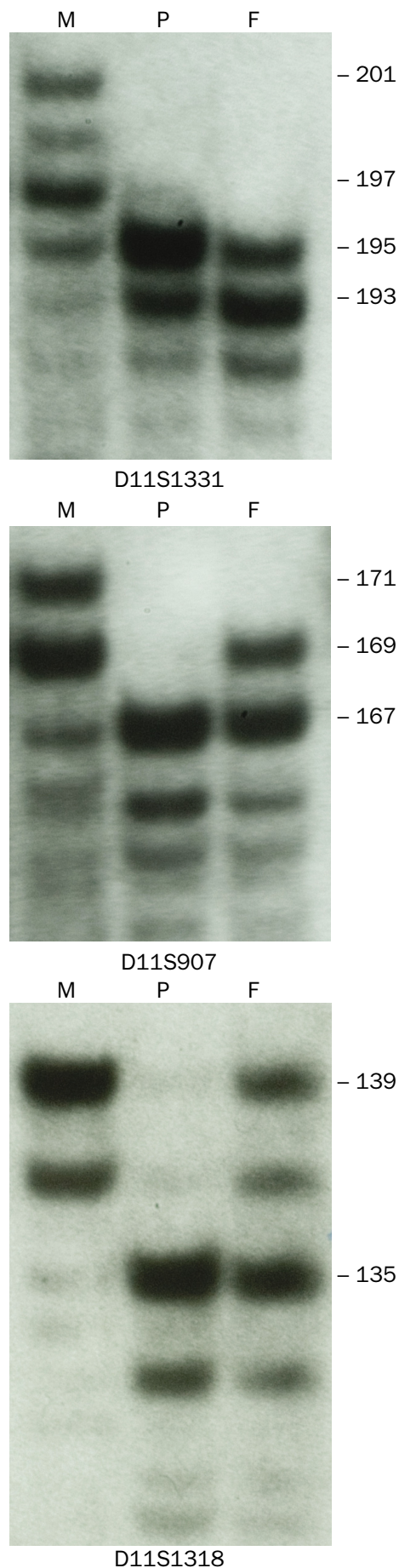


Table I. Genotypes of the patient and his mother and father, detected by 9 microsatellite markers from chromosome 11p. Names of alleles correspond to the size of the PCR products in nt. Six of the microsatellites give conclusive results on lack of maternal genetic material while three (D11S1363, D11S922 and D11S928) are nonconclusive due to same allele size in mother, father and patient.

Marker	Chromosome location	Physical distance in bp	Genotype of mother	Genotype of father	Genotype of patient
D11S1363	11p15.5	130.376-130.623	248/250	248/248	248
D11S922	11p15.5	1.567.516-1.567.611	118/124	124/124	124
D11S1318	11p15.5	2.286.510-2.286.632	139/139	135/139	135
D11S988	11	4.498.888-4.499.007	122/128	134/134	134
D11S1338	11p15.5	5.947.013-5.947.269	263/265	257/263	257
D11S1331	11p15.4-11p15.1	7.251.049-7.251.247	197/201	193/195	195
D11S902	11p15-p13	17.527.660-17.527.806	155/155	149/155	149
D11S928	11p15.1	20.196.169-20.196.449	275/279	277/279	279
D11S907	11p13	34.706.675-34.706.845	169/171	167/169	167

hún til kynna að sjúklingur væri ekki með móðurarfgerð á litningasvæði 11p13-11p15.5 (mynd 2 og tafla I). Niðurstöðurnar samrýmast því að um tvístæðu litnings nr. 11 frá föður sé að ræða. Niðurstöður erfðamarkagreiningar á nokkrum öðrum litningum (litningar nr. 2, 5, 6, 9, 12 og 13) sýndu að um eðlilegar erfðir var að ræða og greindist sjúklingur með bæði móður- og föðurlitninga í þessum litningapörum.

Umráða

Greining á Beckwith-Wiedemann heilkenni getur verið erfð þar sem einkenni eru breytileg og greiningarrannsóknir eru ekki einfaldar. Flest tilfelli eru stakstæð, eða um 80%, þannig að ekki er um fjölskyldusögu að ræða. Lágt nýgengi heilkennisins gerir það enn fremur að verkum að fáir læknar hafa reynt af klínískri greiningu. Nauðsynlegt er því að vera vel á verði þegar vart verður framtalinna einkenna hjá nýfæddu barni.

Erfðaefnisbreytingar sem tengjast Beckwith-Wiedemann heilkenni eru margvíslegar og ekki að fullu þekktar. Þær einkennast af stökkbreytingum eða breyttri tjáningu á nokkrum nátengdum genum (H19, IGF2, KCNQ1/LIT1 og CDKN1C) sem staðsett eru á litningasvæðinu 11p15.5 og taka þátt í stjórnum á vexti og frumfjölgun.

Meðal stakstæðra tilfella kemur tvístæða litninga frá sama foreldri fyrir í um 15-20% tilvika, stökkbreytingar í CDKN1C-geni (einnig nefnt KIP2/p57) í 5% tilfella, og litningabreytingar (tvöföldun, þreföldun, yfirfærsla) í um 2% tilfella (3-6). Allt að 60% stakstæðra tilfella stafa hins vegar af breyttri tjáningu gena (H19, IGF2, KCNQ1, LIT1 og CDKN1C) (7-9). Breytt tjáning er til komin vegna fráviks sem tengjast erfðagreypingu (genomic imprinting). Erfðagreyping felst í því að ákveðin gen eða genasamstæður á vissum litningum eru „merkt“ (imprinted) þannig að tjáning

þeirra fer eftir foreldrauppruna viðkomandi litninga. Erfðagreyping gen sem hafa verið bendluð við Beckwith-Wiedemann heilkenni eru meðal annars IGF2 og KCNQ1/LIT1 sem tjáð eru eingöngu af föðurlitningi og H19 og CDKN1C sem tjáð eru af móðurlitningi (7-9), öll staðsett á litningasvæðinu 11p15.5. Truflun á eðlilegri tjáningu getur leitt til þess að vaxtargen verði ofvirk og að gen sem koma í veg fyrir æxlisvöxt (vaxtarbælgien) verði óvirk.

Í áttlægu Beckwith-Wiedemann heilkenni bera hins vegar um það bil 40% einstaklinganna stökkbreytingu í CDKN1C-vaxtarbælgieni (10).

Í okkar tilfelli greindist sjúklingur með tvo föðurlitninga nr. 11 en engan litning nr. 11 frá móður (paternal uniparental disomy). Þetta kom í ljós við erfðamarkarannsókn sem sýndi að erfðamörk frá móður vantaði á litninga nr. 11 sem þá voru báðir að uppruna frá föður. Litningarannsókn sýndi hins vegar eðlilega litningabyggingu. Þegar þessi niðurstaða lá fyrir var ekki talin þörf á sérstakri stökkbreytingaleit.

Æxlisvöxtur af fósturveysuppruna er almennt algengari í einstaklingum með Beckwith-Wiedemann heilkenni, einkum í nýrum (Wilms æxli), nýrnahettum (neuroblastoma), lifur (hepatoblastoma) og vöðvum (rhabdomyosarcoma), eða 1:10-1:20 samanborið við 1:8.000-1:10.000 í almennu þýði og er oftast um illkynja æxli að ræða (11). Mest er hættan á fyrstu árum ævinnar (12). Mikilvægt er að greina æxlisvöxt sem fyrst hjá börnum með Beckwith-Wiedemann heilkenni. Þar sem um mjög hraðan æxlisvöxt getur verið að ræða er mælt með ómskoðun af kviðarholi á þriggja mánaða fresti frá fæðingu til átta ára aldurs til að leita að æxlismyndun, sérstaklega í nýrum og lifur, og einnig mælingum á alfafósturprótíni í sermi til fjögurra ára aldurs, en á þann hátt er mögulegt að uppgötva lifraræxli á frumstigi (11).

Lokaorð

Hér er í fyrsta sinn greint frá tvístæðu litninga frá föður hjá einstaklingi með Beckwith-Wiedemann heilkenni á Íslandi. Þar sem svipgerð Beckwith-Wiedemann heilkennis getur verið breytileg er mikilvægt að staðfesta klíníska greiningu með því að greina breytingar á litningasvæði 11p15.5 eða í genum sem staðsett eru þar. Hætta á æxlismyndun gerir það að verkum að fylgja þarf börnunum vandlega eftir til að minnsta kosti átta ára aldurs með viðeigandi rannsóknum sem beinast að því að finna æxlisvöxt á frumstigi.

Heimildir

1. Beckwith JB. Macroglossia, omphalocele, adrenal cytomegaly, gigantism, and hyperplastic visceromegaly. *Birth Defects Orig Art Ser* 1969; 5: 188-96.
2. Engström W, Lindham S, Schofield P. Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 450-7.
3. Henry I, Bonaiti-Pellie C, Chehensse V, Beldjord C, Schwartz C, Utermann G, et al. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature* 1991; 351: 665-7.
4. Puschel SM, Padre-Mendoza T. Chromosome 11 and Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 1984; 104: 484-5.
5. Turleau C, de Grouchy J, Chavin-Colin F, Martelli H, Voyer M, Charlas R. Trisomy 11p15 and Beckwith-Wiedemann syndrome. A report of two cases. *Hum Genet* 1984; 67: 219-21.
6. Waziri M, Patil SR, Hanson JW, Bartley JA. Abnormality of chromosome 11 in patients with features of Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 1983; 102: 873-6.
7. Lee MP, DeBaun MR, Mitsuya K, Galonek HL, Brandenburg S, Oshimura M, et al. Loss of imprinting of a paternally expressed transcript, with antisense orientation to KVLQT1, occurs frequently in Beckwith-Wiedemann syndrome and is independent of insulin-like growth factor II imprinting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5203-8.
8. Matsuoka S, Thompson JS, Edwards MC, Barletta JM, Grundy P, Kalikin LM, et al. Imprinting of the gene encoding a human cyclin-dependent kinase inhibitor, p57(KIP2), on chromosome 11p15. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3026-30.
9. Weksberg R, Shen DR, Fei YL, Song QL, Squire J. Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet* 1993; 5: 143-50.
10. Lam WW, Hatada I, Ohishi S, Mukai T, Joyce JA, Cole TR, et al. Analysis of germline CDKN1C (p57KIP2) mutations in familial and sporadic Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) provides a novel genotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 1999; 36: 518-23.
11. Beckwith JB. Children at increased risk for Wilms tumor: Monitoring issues. *J Pediatr* 1998; 132: 377-9.
12. DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; 132: 398-400.