

Síndrome de Beckwith-Wiedemann – Casos Clínicos e Caracterização Molecular

JORGE M. SARAIVA¹, LINA RAMOS¹, ELIZABETE CUNHA²

(1) Serviço de Genética Médica do Centro Hospitalar de Coimbra
(2) Unidade de Hematologia Molecular do Centro Hospitalar de Coimbra

Resumo

O síndrome de Beckwith-Wiedemann é uma situação com uma frequência de 1 em 12.000 a 1 em 13.700 recém-nascidos que se caracteriza pela presença de macrosomia, macroglossia e onfalocelo.

Os autores descrevem sete casos, quatro dos quais identificados nos últimos dois anos, e que ilustram bem o quadro clínico desde o período neonatal até ao final da primeira década de vida.

Recordam-se os critérios clínicos para o diagnóstico do síndrome de Beckwith-Wiedemann, os cuidados específicos a ter na vigilância e promoção da saúde destas crianças e o impacto actual da caracterização citogenética e molecular das diferentes alterações que podem estar na génese desta situação.

Palavras-Chave: Síndrome de Beckwith-Wiedemann – macrosomia – macroglossia – onfalocelo – 11p15.5.

Summary

Beckwith-Wiedemann Syndrome

– Clinical Reports and Molecular Characterization

Beckwith-Wiedemann syndrome has a frequency of 1:12.000 to 1:13.700 live births and the major diagnostic criteria are increased birth weight, macroglossia and abdominal wall defects.

The authors describe seven cases, four of which were identified in the last two years, and that are good examples of the clinical features of the disease from birth to the end of the first decade of life.

The clinical criteria for the diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome are reminded, as well as the preventive management of these children and the possible consequences of the cytogenetic and molecular characterization of the heterogeneous abnormalities that may cause the syndrome.

Key-Words: Beckwith-Wiedemann syndrome – increased birth weight – macroglossia – abdominal wall defects – 11p15.5.

Introdução

O síndrome de Beckwith-Wiedemann é uma situação etiologicamente heterogénea que se caracteriza pela presença de macrosomia, macroglossia, outras organomegalias e dismorfismos particularmente específicos, nomeadamente sulcos nos pavilhões auriculares. A frequência do síndrome de Beckwith-Wiedemann foi avaliada em 1 por 12.000⁽¹⁾ a 1 por 13.700 recém-nascidos⁽²⁾.

O diagnóstico desta patologia é clínico, habitualmente no período neo-natal ou pré-natal e impõe a realização de exames complementares de diagnóstico úteis para confirmar ou excluir os diferentes mecanismos etiopatogénicos conhecidos e para concretizar o programa de vigilância e promoção de saúde adequado a estas crianças.

Os casos clínicos que descrevemos reflectem a variabilidade das formas de apresentação do síndrome de Beckwith-Wiedemann, bem assim como das circunstâncias do seu diagnóstico, dos resultados da caracterização etiológica e do prognóstico.

Correspondência: Jorge M. Saraiva
Serviço de Genética Médica
Hospital Pediátrico de Coimbra
Av. Bissaya Barreto
3000-075 Coimbra
Tel.: 239 48 06 38 / Fax: 239 71 72 16
E-mail: hpcgen@hotmail.com

Aceite para publicação em 02/05/2001.

Entregue para publicação em 23/04/2001.

Casos Clínicos

Caso 1

Na primeira gestação de um casal jovem (mãe com 23 anos e pai com 24 à data de nascimento), saudável e não consanguíneo, foi feito o diagnóstico pré-natal ecográfico às 34 semanas de idade gestacional de nefromegalia,

hepatomegalia e derrame pleural direito. Após ruptura prematura de membranas, às 36 semanas de gestação, nasceu por cesariana (apresentação pélvica) – macrosômica (peso de nascimento de 4.060 gramas), com índices de APGAR de 5, 8 e 8 respectivamente ao primeiro, quinto e décimo minutos. Tinha macroglossia (Figura 1), sulcos dos pavilhões auriculares e um abdômen globoso com hérnia umbilical. Necessitou de entubação endotraqueal ao segundo minuto de vida e de drenagem do derrame pleural (com características bioquímicas e citológicas de derrame quiloso) vindo a falecer no oitavo dia de vida por deterioração ventilatória progressiva apesar dos parâmetros ventilatórios agressivos.

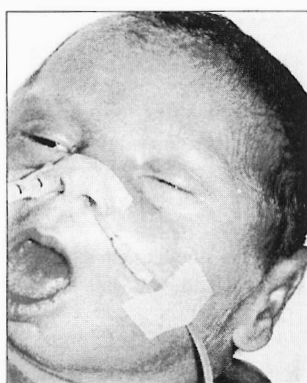


FIG. 1 – Fácies sugestivo de síndrome de Beckwith-Wiedemann em recém-nascido.

Realizou ecocardiografia (normal), ecografia transfontanelar (normal), ecografia abdominal (rins de dimensões aumentadas – 7,2 cm à esquerda e 6,9 cm à direita –, sem diferenciação e com aspecto displásico), avaliação bioquímica e da função tiroideia (sem alterações) e determinação de α -fetoproteína (223.093 U/mL para um limiar máximo do normal de 30). O estudo citogenético foi normal (46,XX). O estudo anatomopatológico confirmou a presença de displasia renal bilateral e referiu a presença de visceromegalia com hiperplasia dos ilhéus de Langerhans.

Caso 2

Tratou-se da primeira gestação de um casal saudável e não consanguíneo com idades materna e paterna respectivamente de 28 e 43 anos à data de nascimento. Após um diagnóstico pré-natal ecográfico de hidrâmnios e pielectasia renal bilateral com diagnóstico pré-natal citogenético subsequente normal (46,XY) o parto ocorreu por fórceps às 37 semanas de gestação com índice de APGAR de 5, 7 e 9 respectivamente ao primeiro, quinto e décimo minutos, com necessidade de manobras de reanimação superficial. O peso era de 3.600 gramas (percentil 90), comprimento de 53 cm (percentil 97) e perímetro cefálico de

36,5 cm (superior ao percentil 90). As ecografias transfontanelar e ecocardiografia foram normais e a ecografia renal referiu a presença de rins de dimensões aumentadas e hiperecogénicos com normalização posterior.

Aos 7 meses de idade tinha um comprimento de 78 cm, um peso de 11.250 gramas e um perímetro cefálico de 48 cm (todos superiores ao percentil 95). Tinha macroglossia (Figura 2) e sulcos dos pavilhões auriculares. O estudo citogenético foi normal (46,XY) e a caracterização molecular excluiu a dissomia uniparental do cromossoma 11 e confirmou a presença de padrões de metilação biparentais de H19 e KCNQ1.

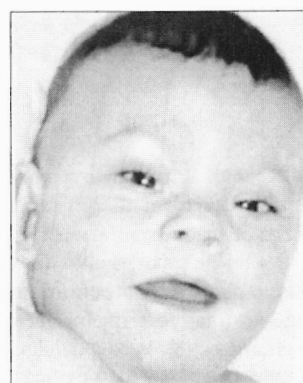


FIG. 2 – Fácies sugestivo de síndrome de Beckwith-Wiedemann em pequeno lactente.

Caso 3

Filho de um casal jovem (pai com 29 anos e mãe com 31 à data do nascimento), saudável e não consanguíneo, com um irmão de seis anos saudável. Durante a gestação (segunda) ocorreu uma ameaça de abortamento e hipertensão arterial e foi feito um diagnóstico pré-natal ecográfico de onfalocelo às 34 semanas de gestação. O parto ocorreu às 36 semanas, por ventosa. O peso de nascimento foi de 2.900 gramas (percentil 50) e o índice de APGAR de 9 ao primeiro e 10 ao quinto minutos. O onfalocelo com dimensões de 6 cm por 6 cm foi corrigido cirurgicamente no período neonatal precoce por encerramento primário, tendo havido necessidade de suplementação com glicose para correção de hipoglicemias.

Aos 3 meses de idade tinha um comprimento de 55 cm, um peso de 5.380 gramas (ambos no percentil 25) e um perímetro cefálico de 38 cm (percentil 5). Tinha macroglossia (Figura 3), sulcos nos pavilhões auriculares (Figura 4), fenda palatina e hérnias inguino-escrotales bilaterais. Fora já submetido a correção cirúrgica do onfalocelo, tinha realizado ecografia abdominal e renal sem alterações e uma ecocardiografia que identificara a presença de estenose pulmonar.

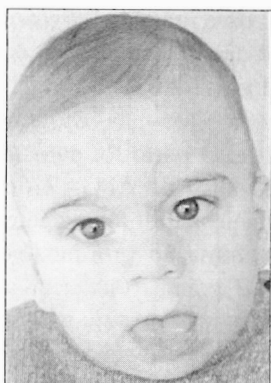


FIG. 3 – Fácies sugestivo de síndrome de Beckwith-Wiedemann em lactente.

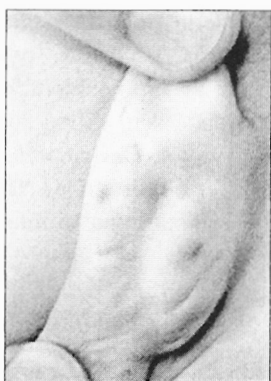


FIG. 4 – Sulcos nos pavilhões auriculares característicos do síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Aos 6 meses o quociente de desenvolvimento foi avaliado em 85. Os controles laboratoriais (nomeadamente, α -fetoproteína, função tiroideia) e ecográficos (abdominal e renal) mantiveram-se sem alterações.

O estudo citogenético foi normal (46,XY) e a caracterização molecular da região 11p15 identificou a ausência de um padrão de metilação materno no gene *KCNQ1* tendo sido excluída a dissomia uniparental desta região.

Caso 4

É a primeira filha de um casal saudável e não consanguíneo, ambos com 35 anos à data de nascimento. Após um abortamento espontâneo na primeira gestação há apenas referência a diabetes gestacional na segunda gestação com parto às 34 semanas por ventosa com índice de APGAR de 9 ao primeiro minuto e peso de 3.200 gramas (superior ao percentil 90), comprimento de 48 cm (percentil 90) e perímetro cefálico de 33 cm (percentil 75). No período neonatal teve hipoglicemias transitórias.

Observada aos 11 meses de idade tinha um comprimento de 74,5 cm (percentil 75), um peso de 11 kg

(percentil 95) e um perímetro cefálico de 47 cm (percentil 90) com macroglossia (Figura 5) e sulcos nos pavilhões auriculares, sem anomalias estruturais associadas (ecocardiografia e ecografia abdominal e renal normais). O cariótipo foi normal (46,XX) e os pais recusaram a realização de estudos moleculares, sendo a criança vigiada noutra instituição.

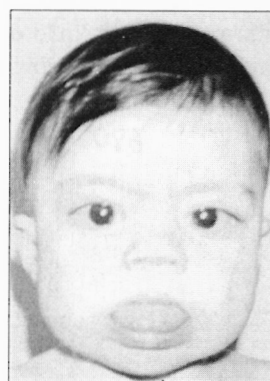


FIG. 5 – Fácies sugestivo de síndrome de Beckwith-Wiedemann nos primeiros anos de vida.

Caso 5

É o único filho de um casal saudável e não consanguíneo, a mãe com 25 anos e o pai com 29 à sua data de nascimento. Na primeira gestação tinha sido feito um diagnóstico pré-natal ecográfico de onfalocelo. O parto eutócico ocorreu às 37 semanas de idade gestacional com índice de APGAR de 3 e 6 respectivamente ao primeiro e quinto minutos. Ao nascimento o peso era de 3.245 gramas (percentil 75), o comprimento 50,5 cm (percentil 75) e o perímetro cefálico 34,5 cm (percentil 75). Durante o período neonatal foi observada macroglossia e constatada hipoglicemia tendo sido corrigidos cirurgicamente o onfalocelo e hérnias inguino-escrotais.

Aos 8 anos e 10 meses de idade tinha uma altura de 137,8 cm (percentil 90), um peso de 29 kg (percentil 50) e um perímetro cefálico de 51 cm (percentil 10). O desenvolvimento psicomotor era adequado e tinha macroglossia (Figura 6), sulcos dos pavilhões auriculares e hemihipertrofia do membro inferior direito. O estudo citogenético (46,XY) e a ecografia abdominal foram normais.

Caso 6

É a única filha de um casal saudável e não consanguíneo, a mãe com 25 anos e o pai com 30 à sua data de nascimento. Na primeira gestação tinha sido feito um diagnóstico pré-natal ecográfico de onfalocelo com diagnóstico pré-natal citogenético subsequente normal (46,XX). Por hipertensão arterial materna e sofrimento fetal agudo o parto decorreu por cesariana às 33 semanas de idade

gestacional com índice de APGAR de 7 e 9 respectivamente ao primeiro e quinto minutos. Ao nascimento o peso era de 1.600 gramas (percentil 10), o comprimento 41 cm (percentil 10 a 25) e o perímetro cefálico 28 cm (inferior ao percentil 10). Durante o período neonatal ocorreram episódios de hipoglicemia por hiperinsulinismo e necessitou de ventilação prolongada, tendo sido submetida a correção cirúrgica de onfalocelo. Tinha ainda macroglossia e polidactilia pré-axial da mão direita, tendo também sido realizadas glossoplastia, faringoplastia e exérese de dedo supranumerário.

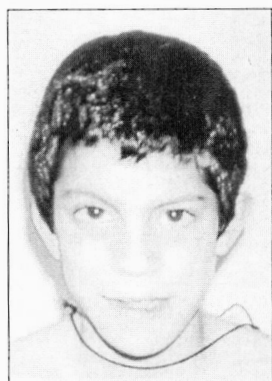


FIG. 6 – Fácies sugestivo de síndrome de Beckwith-Wiedemann no final da primeira década de vida.

Aos 9 anos tinha uma altura de 137 cm (percentil 75), um peso de 25,5 kg (percentil 25) e um perímetro cefálico de 49,5 cm (percentil 3). Frequentava o 3.º ano de escolaridade e tinha sido diagnosticada surdez de transmissão bilateral. Tinha um palato alto e sulcos dos pavilhões auriculares. A ecografia renal identificou apenas uma duplicação renal à esquerda.

Caso 7

Tratou-se de uma primeira gestação de um casal jovem, saudável e não consanguíneo, com idade materna e paterna respectivamente de 25 e 29 anos à data do parto, com diagnóstico pré-natal ecográfico de onfalocelo no terceiro trimestre. O parto foi eutócico, às 36 semanas de gestação, com índice de APGAR de 3, 6 e 7 respectivamente ao primeiro, quinto e décimo minutos, com necessidade de reanimação profunda. O peso de nascimento era de 3.200 gramas (superior ao percentil 90) e foi observada macroglossia e sulcos dos pavilhões auriculares. Foi submetido a correção cirúrgica de onfalocelo com 5 cm de diâmetro no primeiro dia de vida, tendo tido episódios de hipoglicemia no período neo-natal precoce. A ecocardiografia e a ecografia abdominal foram normais.

Aos 9 anos de idade tinha uma altura de 137,8 cm (percentil 90), um peso de 29 kg (percentil 50) e um perímetro cefálico de 51 cm (percentil 10). Frequentava o 4.º ano de escolaridade sem dificuldades, tinha macroglossia, sulcos dos pavilhões auriculares e uma hemihipertrofia do membro inferior direito. O estudo citogenético (46,XY) e a ecografia abdominal e renal foram normais.

Discussão

A identificação do síndrome de Beckwith-Wiedemann como entidade autónoma data da década de 60^(3,4). Menos de 20 anos depois foi possível coligir a descrição de 248 casos⁽⁵⁾ e apresentar uma casuística de 76 casos nos anos 90⁽⁶⁾ concluindo sobre a frequência das diferentes anomalias presentes (Quadro I).

QUADRO I

Frequência das anomalias características do síndrome de Beckwith-Wiedemann (adaptado de (5, 6 e 7)) e presença das mesmas nos casos 1 a 7

| Frequência | Anomalias | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------------|--|---|---|---|---|---|---|---|
| De 80 a 100% | Macroglossia (82-98%) | + | + | + | + | + | + | + |
| | Nefromegalia (23-97%) | + | + | - | - | - | - | - |
| | Esplenomegalia (14-82%) | - | - | - | - | - | - | - |
| | Hepatomegalia (32-73%) | + | - | - | - | - | - | - |
| | Macrossomia (39-88%) | + | + | - | + | - | - | + |
| | Hipoplasia do andar médio da face (39-81%) | + | + | + | + | + | + | + |
| | Testículos mal descidos (81%) | / | - | + | / | - | / | - |
| De 60 a 79% | Onfalocelo (76%) | - | - | + | - | + | + | + |
| | Sulcos nos pavilhões auriculares (38-66%) | + | + | + | + | + | + | + |
| | Hemangiomas cutâneos (32-62%) | + | - | - | - | - | - | - |
| | Hipoglicemia neonatal (30%-63%) | + | - | + | + | + | + | + |
| De 40 a 59% | Hidrâmnios (51%) | - | + | - | - | - | - | - |
| De 20 a 39% | Cardiopatas congénitas (7-34%) | - | - | + | - | - | - | - |
| | Hemihipertrofia (13-33%) | - | - | - | - | + | - | + |
| | Diastasis recti (33%) | - | - | - | - | - | - | - |
| Menos de 20% | Hipertrofia do clitoris (16%) | - | / | / | - | / | - | / |
| | Tumores malignos (4-5%) | / | - | - | - | - | - | - |

A tríade característica do síndrome de Beckwith-Wiedemann é a presença de macrosomia, macroglossia e onfalocelo, sendo aliás por isso inicialmente utilizada a designação EMG (Exomphalos – Macroglossia – Gigantism). No entanto a presença de qualquer destas três anomalias não é constante (Quadro 1) e muitas outras podem estar presentes (Quadro 1). Podem ser considerados critérios de diagnóstico a presença de todas as três características referidas ou a presença de apenas duas associadas a outras características do síndrome ⁽⁶⁾.

Ocasionalmente ocorrem outras anomalias como microcefalia (referida como estando presente em 14% dos casos ⁽⁷⁾) ou mesmo a polidactilia presente no caso 6 e referida em 3% dos casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann.

O diagnóstico do síndrome de Beckwith-Wiedemann é um diagnóstico clínico que tem como referência a avaliação cuidadosa da presença ou ausência das características anteriormente mencionadas. Quadros clínicos semelhantes podem surgir em consequência de doença materna (a diabetes mellitus materna pode originar macrosomia e hipoglicemia neonatal), outras situações hoje evitadas pelo rastreio neo-natal (a macroglossia do hipotireoidismo) ou em que ocorre uma acentuação progressiva dos distúrbios crâneofaciais (mucopolissacaridoses), facto inexistente no síndrome de Beckwith-Wiedemann.

O diagnóstico de Beckwith-Wiedemann tem implicações directas importantes para a vigilância e promoção da saúde dos indivíduos afectados. O prognóstico geral é excelente. A mortalidade neo-natal, ilustrada pelo caso 1, ocorre em menos de 10% dos casos, quase sempre prematuros ⁽⁸⁾. Os sinais distórficos, incluindo a macroglossia, atenuam-se com o crescimento, sendo previsível uma estatura final superior em 13,2 cm à dos pais, com normalização progressiva do avanço da idade óssea e um desenvolvimento pubertário normal ^(7, 8). A referência a atraso mental em 12% dos casos ⁽⁷⁾ é geralmente consequência de hipoglicemias graves recidivantes não tratadas e hoje evitáveis. Noutras casuísticas é referido um desenvolvimento psicomotor normal em todos os 76 casos ⁽⁶⁾.

Este bom prognóstico tem excepções, como as situações de mortalidade perinatal de que existe um exemplo nos casos que descrevemos ou naqueles em que um tumor maligno é tardiamente identificado mas a sua detecção precoce permite quase sempre a cura ⁽⁸⁾. O risco empírico de recorrência é de 5% e à vigilância ecográfica podem associar-se estudos citogenéticos ou moleculares seleccionados em função dos resultados obtidos no probando.

A observação de sete casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann em cinco anos (1997 a 2001), dos quais quatro nasceram em 2000 e 2001, é concordante com as estimativas de frequência da situação e o número anual de partos no centro do país (cerca de 20.000 nas regiões que

referenciam preferencialmente doentes para o Hospital Pediátrico de Coimbra). As características presentes são também semelhantes às referidas em grandes casuísticas (Quadro 1), sendo de referir a presença de sulcos dos pavilhões auriculares em todos os sete casos. Esta característica é particularmente importante para o diagnóstico pela sua especificidade.

Um dos programas de vigilância e promoção de saúde de crianças com síndrome de Beckwith-Wiedemann propostos ⁽⁸⁾ sugere a determinação de glicemias e calcemias no período neonatal e mensalmente até aos 4 meses de idade; o estudo da função tiroideia anualmente do primeiro ano aos 6; a determinação dos níveis plasmáticos de α -fetoproteína aos 2 e 6 meses, depois semestralmente até aos 2 anos e anualmente até aos 6 anos e de dois em dois anos até aos 12; e a realização de ecografias abdominais no período neonatal, com 1 mês, 4 e 6 meses, depois trimestralmente até aos 18 meses, aos 2 anos e anualmente até aos 6 anos e depois aos 8, 10 e 12 anos.

Estas duas últimas medidas têm como objectivo um diagnóstico precoce de tumores malignos uma vez que o tumor de Wilms e o hepatoblastoma são tumores com uma maior frequência neste grupo (têm uma frequência respectivamente 816 e 2.280 vezes superior ⁽⁹⁾ ao da população em geral). Numa casuística em que foram acompanhados 183 casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann ocorreram 13 tumores, dos quais 6 eram tumores de Wilms ⁽⁹⁾. O risco acrescido de tumores é limitado aos primeiros 10 anos de vida e pode ser avaliado em 4 a 8% sendo mais elevado na presença de hemihipertrofia ⁽⁹⁾.

Na vigilância e promoção da saúde de casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann é ainda necessário vigiar inicialmente a evolução da macroglossia, com eventual necessidade de correcção cirúrgica, confirmar ou excluir a presença de cardiopatia por ecocardiografia. Posteriormente é prioritário vigiar a tensão arterial, o crescimento simétrico dos membros e da coluna e proceder sempre a palpação abdominal cuidadosa.

O síndrome de Beckwith-Wiedemann é geneticamente heterogéneo. A grande maioria dos casos é esporádica havendo 2% de casos resultantes de alterações estruturais do cromossoma 11 e 15% de situações familiares. As alterações cromossómicas referidas podem ser duplicações paternas de 11p15.5 ou deleções, inversões ou translocações maternas com pontos de fractura em 11p15 ^(10, 11).

As situações familiares e esporádicas partilham alguns dos mecanismos moleculares. Os casos familiares resultam em mais de 40% dos casos de mutações no gene CDKN1C, alteração presente em quase 5% dos casos esporádicos ⁽¹⁰⁾. Em 20% dos casos esporádicos ocorre uma dissomia uniparental paterna desta região, noutros

demonstra-se a presença de alterações do imprinting materno de genes como IGF2, H19 ou KCNQ1⁽¹⁰⁾.

As alterações do imprinting materno podem ocorrer pelo menos de duas formas diferentes: uma alteração no designado controlo de imprinting 1 (BWSIC1), situado distalmente a 11p15.5, responsável pela perda de imprinting de IGF2 com expressão bialélica deste gene e ausência de expressão de H19; ou envolvimento do controlo de imprinting 2 (BWSIC2) com alteração da metilação no gene KCNQ1⁽¹⁰⁾. Em 69 casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann esporádicos e em que foi excluída a presença de dissomia uniparental demonstrou-se a presença de perda de metilação em KCNQ1 em 51% dos casos, geralmente também com alteração do imprinting de IGF2 mas sem afectar a metilação de H19⁽¹⁰⁾.

A presença de mutações no gene CDKN1C (formas familiares) ou de alterações de BWSIC2 (formas esporádicas) correlaciona-se com fenótipos semelhantes com a presença de onfalocelo em 13 de 15 casos e 20 de 29, respectivamente. Já os casos esporádicos por dissomia uniparental ou alterações de BWSIC1 têm muito menos frequentemente onfalocelos (0 em 27 casos)⁽¹⁰⁾.

A possibilidade de caracterizar molecularmente as alterações responsáveis pelo síndrome de Beckwith-Wiedemann têm ainda um impacto limitado uma vez que não permitem excluir este diagnóstico, mas apenas confirmá-lo no caso de ser identificada uma das alterações descritas. Podem também ter aplicabilidade na avaliação do risco de recorrência e ser um auxiliar precioso no estabelecimento do prognóstico em áreas específicas. No caso da avaliação do risco de ocorrência de tumores a presença de dissomia uniparental ou uma alteração de BWSIC1 confirma este risco, respectivamente 2 em 22 casos e 1 em 5, que parece ser inexistente na presença de perda de metilação de KCNQ1⁽¹⁰⁾. Este facto não substitui por si só a avaliação clínica uma vez que a presença de hemihipertrofia continua a ser um sinal indicativo da presença deste risco específico.

Idealmente os casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann devem ser caracterizados citogeneticamente e molecularmente. Nos casos familiares deve proceder-se à pesquisa de mutações no gene CDKN1C. Nos casos esporádicos está indicado em primeira linha confirmar ou excluir a presença de dissomia uniparental ou de perda de metilação de KCNQ1 (tradutora de uma alteração do BWSIC2). Perante resultados normais deve então caracterizar-se a metilação de IGF2 e a expressão de H19 (consequências de alterações de BWSIC1). Na ausência de mutações no gene CDKN1C é de prever identificar uma dissomia uniparental em 20% dos casos, um alteração de BWSIC1 em 7%, de BWSIC2 em 55% e uma normalidade dos

parâmetros moleculares em 18%⁽¹²⁾. Nos dois casos em que foi possível proceder à caracterização molecular identificamos num caso uma alteração de BWSIC2 (caso 3) tendo o outro tido resultados normais (caso 2). A presença de onfalocelo no caso 3 e a sua ausência no caso 2 são concordantes com os fenótipos previsíveis em função destes resultados. Este facto é elucidativo de como os achados clínicos podem ser utilizados para rentabilizar os estudos moleculares.

Agradecimentos:

Ao John F. Kennedy Institutet, Glostrup, Dinamarca, pela realização dos estudos moleculares em dois dos doentes.

Bibliografia

1. Wiedemann HR. Frequency of Wiedemann-Beckwith syndrome in Germany, rate of hemihyperplasia and tumors in affected children. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 251.
2. Thorburn MJ, Wright ES, Miller C, Smith-Read E. Exomphalos-macroglossia-gigantism syndrome in Jamaican infants. *Am J Dis Child* 1970; 119: 316-21.
3. Wiedemann HR. Complex malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossie – un «syndrome nouveau»? *J Genet Hum* 1964; 13: 223-32.
4. Beckwith JB. Macroglossia, omphalocele, adrenal cytomegaly, gigantism, and hyperplastic visceromegaly. *BDOAS* 1969; 5(2): 188-96.
5. Pettenati MJ, Haines JL, Higgins RR, Wappner RS, Palmer CG, Weaver DD. Wiedemann-Beckwith syndrome – presentation of clinical and cytogenetic data on 22 new cases and review of the literature. *Hum Genet* 1986; 74: 143-54.
6. Elliot M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome – presentation of 74 new cases. *Clin Genet* 1994; 46: 168-74.
7. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Beckwith-Wiedemann syndrome. In: Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS, eds. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 1990: 323-9.
8. Wilson GN, Cooley WC. Beckwith-Wiedemann syndrome. In: Wilson GN, Cooley WC, eds. *Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes*. 1st ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2000: 203-18.
9. 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.
10. Engel JR, Smallwood A, Harper A, Higgins MJ, Oshimura M, Reik W, et al. Epigenotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 2000; 37: 921-6.
11. Reish O, Lerer I, Amiel A, Heyman E, Herman A, Dolfen T, et al. Wiedemann-Beckwith syndrome – further prenatal characterization of the condition. *Am J Med Genet* 2002; 107: 209-13.
12. Blik J, Maas SM, Ruijter JM, Hennekam RCM, Alders M, Westerveld A, et al. Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 467-76.