

Síndrome de Wiedemann-Beckwith: Análisis clínico-epidemiológico de una serie consecutiva de casos en España

I. Arroyo Carrera¹, M^a L. Martínez-Frías², J. Egüés Jimeno³, M^a J. García Martínez⁴, C. Eloína Cimadevilla Sánchez¹,
E. Bermejo Sánchez⁵

Resumen. Introducción: El síndrome de Wiedemann-Beckwith es un cuadro polimalformativo multisistémico con hipercrecimiento. Las manifestaciones clínicas más características son macroglosia, peso elevado al nacimiento, onfalocele, visceromegalia e hipoglucemia.

Material y métodos: Presentamos las características clínico-epidemiológicas de los 18 casos de síndrome de Wiedemann-Beckwith identificados en la serie consecutiva de 25.967 recién nacidos vivos malformados detectados entre 1.431.368 recién nacidos controlados por el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) entre abril de 1976 y junio de 1997.

Resultados y conclusiones: La frecuencia mínima del síndrome estimada en España es de 0,13 por 10.000 recién nacidos vivos. Los niños pesan más para su edad gestacional y nacen de gestaciones más cortas (prematuridad 33,3%). Las manifestaciones clínicas de nuestros casos corroboran la variable expresividad del síndrome; los defectos más frecuentes son macroglosia (100%), onfalocele o hernia umbilical (77,8%) y peso elevado al nacimiento (64,7%). Otras manifestaciones son polihidramnios y placentomegalia. Todos los casos son esporádicos.

An Esp Pediatr 1999;50:161-165.

Palabras clave: Síndrome de Wiedemann-Beckwith; Imprinting; Frecuencias.

WIEDEMANN-BECKWITH SYNDROME: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF A CONSECUTIVE SERIES OF CASES IN SPAIN

Abstract. Objective: Wiedemann-Beckwith syndrome is a multisystemic pattern of congenital anomalies with overgrowth. The most characteristic clinical features are macroglossia, high birth weight, omphalocele, visceromegaly and hypoglycemia.

Patients and methods: We show the clinical and epidemiological characteristics of the 18 cases with Wiedemann-Beckwith syndrome identified in the consecutive series of 25,967 malformed liveborn infants detected among 1,431,368 livebirths surveyed by the Spanish

Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) between April 1976 and June 1997.

Results and conclusions: The minimal estimated frequency of Wiedemann-Beckwith syndrome in Spain is 0.13 per 10,000 liveborn infants. These infants have a high birth weight for their gestational age and are born of shorter pregnancies (premataturity 33.3%). The clinical manifestations of our cases are concordant with the variable expression of the syndrome; the most frequent features were macroglossia (100%), omphalocele or umbilical hernia (77.8%) and high birth weight (64.7%). Other findings were polyhydramnios and placentomegaly. All of the cases were sporadic.

Key words: Beckwith-Wiedemann syndrome. Imprinting. Frequencies.

Introducción

El síndrome de Wiedemann-Beckwith (SWB) fue descrito independientemente por ambos autores en los años 1964 y 1963 respectivamente⁽¹⁻²⁾; existen hasta la fecha más de 500 casos publicados⁽³⁻⁷⁾, más de 30 en nuestro país incluidas varias series⁽⁸⁾. Es uno de los síndromes congénitos más frecuentes con hipercrecimiento. Las manifestaciones clínicas muestran un patrón variable, las más frecuentes son macroglosia, peso elevado al nacimiento, onfalocele o hernia umbilical, visceromegalia e hipoglucemia neonatal. Otras manifestaciones incluyen pliegues y surcos del lóbulo auricular, nevus flammeus facial, ojos prominentes con relativa hipoplasia infraorbitaria y hemihipertrofia⁽³⁻⁹⁾. Su diagnóstico es importante por el riesgo asociado de desarrollo de tumores embrionarios⁽³⁻¹⁰⁾.

La mayoría de los casos descritos son esporádicos con cariotipo normal^(4-6,8,11). Está establecida la localización de los genes causantes del síndrome en un dominio con *imprinting* 11p15.5, aunque pueden existir más genes implicados además de los tres descritos (IGF2, H19 y p57^{KIP2}) y no son totalmente conocidos los mecanismos de control y regulación⁽¹¹⁻¹²⁾.

Presentamos los casos con SWB identificados sobre un total de 25.967 recién nacidos vivos malformados consecutivos pertenecientes a la base de datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Material y métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC que es un programa

¹Sección de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ²Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

³Servicio de Neonatología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. ⁴Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca. ⁵Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Correspondencia: Ignacio Arroyo Carrera. Sección de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Avda. Millán Astray s/n. 10.003 Cáceres.

Recibido: Julio 1998

Aceptado: Diciembre 1998

de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos en España⁽¹³⁻¹⁴⁾. El ECEMC está basado en un sistema de registro de recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de información en tipo caso-control. Todos los niños nacidos en los hospitales colaboradores, más de 100 desde el comienzo del programa, y distribuidos por todas las Comunidades Autónomas, son explorados por pediatras/neonatólogos que, interesados por el problema de los defectos congénitos, recogen la información en unos protocolos específicos, comunes para todos, que registran datos sobre aproximadamente 250 variables y siguiendo una estricta metodología. Se seleccionan como casos aquellos recién nacidos que en los tres primeros días de vida presentan algún defecto congénito mayor o menor detectado durante dicho período, mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración. Para cada caso se selecciona un control definido como el siguiente recién nacido del mismo sexo en el mismo hospital que no presente defectos congénitos; para los controles se recogen los mismos datos que para los casos. La información se complementa con fotografías, radiología, cariotipo, anatomía patológica y otros estudios complementarios, así como con el cómputo mensual de los nacimientos de cada hospital distribuidos por sexo⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Los datos sobre los que se realiza este trabajo corresponden al período comprendido entre abril de 1976 y junio de 1997. En este tiempo el ECEMC controló un total de 1.431.368 recién nacidos vivos consecutivos, de los que 25.967 fueron malformados. Entre éstos, se diagnosticó el SWB en 18.

Las comparaciones se efectuaron con la τ de Student para variables cuantitativas y la χ^2 para porcentajes considerando como estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

La frecuencia mínima del síndrome de Wiedemann-Beckwith en nuestro medio es de 0,13 por 10.000 recién nacidos vivos. Once de los casos son varones (61,1%) y siete mujeres (38,9%). Todos los casos son esporádicos.

En la tabla I mostramos las manifestaciones clínicas de nuestros casos de mayor a menor frecuencia, destaca la macroglosia presente en el 100% de los pacientes, onfalocele y hernia umbilical en el 77,8% y peso elevado al nacimiento ($> P90$ para su edad gestacional según las curvas de percentiles de peso al nacimiento y edad gestacional de Arbuckle y Sherman⁽¹⁵⁾) en el 64,7%; estos porcentajes se refieren a casos con el dato especificado en nuestra serie.

La edad gestacional es menor en los casos que en los controles ($36,71 \pm 3,12$ semanas vs $39,42 \pm 1,80$ semanas, $\tau = 6,2012$, $p < 0,001$) y el peso al nacimiento mayor ($3.603,53 \pm 724,15$ g vs $3.308,23 \pm 478,34$ g, $\tau = 2,5435$, $p < 0,02$) a pesar de su menor edad gestacional. La longitud del cordón umbilical y el peso de la placenta son mayores en los casos que en los controles sanos ($65,33 \pm 13,05$ cm vs $58,08 \pm 12,43$ cm, $\tau = 1,01$, no significativo con datos de sólo 3 casos y $743,33 \pm 60,88$ g vs $617,96 \pm 133,16$ g, $\tau = 2,31$, $p < 0,025$ con datos de 6 casos). Existe polihidramnios en el 25% de los casos y en el 0,58% de los con-

Tabla I Manifestaciones clínicas de nuestros casos

Manifestación clínica	Porcentaje (%)
Macroglosia	100
Defecto anillo umbilical:	77,8
Onfalocele	55,6
Hernia umbilical	22,2
Peso elevado al nacimiento ($> P90$)	64,7
Prematuridad (< 37 sem)	33,3
Pliegues y surcos auriculares	33,3
Nevus flammeus facial	33,3
Visceromegalia:	27,8
Nefromegalia	27,8
Hepatomegalia	16,7
Hemihipertrofia	27,8
Hipoglucemia	16,7
Exoftalmos	16,7
Criptorquidia	11,1
Hipospadias	11,1
Cardiopatía	11,1
Hipoplasia infraorbitaria	5,5
Fisura palatina	5,5
Agenesia renal unilateral	5,5
Ausencia de costillas	5,5

troles siendo la diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2 = 159,01$, $p = 0,000002$).

Otras variables: edad materna, edad paterna y número de embarazos no presentan diferencias significativas.

Se realizó cariotipo en ocho pacientes con resultado normal. Fallecieron en las primeras 72 horas de vida 2 pacientes (11,1%), no tenemos conocimiento de fallecimientos posteriormente aunque los datos de seguimiento son incompletos.

Discusión

Consideramos que la frecuencia encontrada en nuestra serie consecutiva de casos, 0,13 por 10.000 recién nacidos vivos, debe interpretarse como una estimación mínima, ya que debido a la variable expresividad clínica del síndrome no podemos descartar la existencia de formas menores no diagnosticadas, y que pueden estar tipificadas únicamente como niños con onfalocele o hernia umbilical o niños macrosómicos al nacimiento. Por consiguiente, corresponde a la frecuencia de las formas más severas. La frecuencia descrita en la literatura oscila entre 0,71 y 0,83 por 10.000 recién nacidos^(3,9-10,16).

Las manifestaciones clínicas del síndrome comienzan en el período prenatal originando fetos grandes para su edad gestacional⁽³⁻⁹⁾, en estudios evolutivos del crecimiento fetal por ecografía se ha observado que el hipercrecimiento ocurre desde la semana 25 al nacimiento y no previamente⁽¹⁷⁾. También existe polihidramnios⁽³⁻⁹⁾ presente a partir también de la semana 25⁽¹⁷⁾, cordón largo para la edad gestacional^(4-6,9) y placentomegalia^(3,6,9,18). Estas manifestaciones (polihidramnios, cordón largo y placent-

Tabla II Manifestaciones clínicas del síndrome de Wiedemann-Beckwith en la literatura

Referencia	<i>Pettenati et al, 1986</i>	<i>Engström et al, 1988</i>	<i>Mtez y Mtez et al, 1992</i>	<i>Elliott et al, 1994</i>	<i>Weng et al, 1995</i>	Nuestra serie	
Nº pacientes:							
Nuevos	22			39	76	15	
Revisión literatura		226	388				
Varones	27%	54,3%	-	61,5%	42,1%	53,3%	61,1%
Mujeres	73%	45,7%	-	38,5%	57,9%	46,7%	38,9%
Polihidramnios	29,4%	64,3%	-	52,9%	33%	83%	25%
Placentomegalia	-	-	-	-	-	90%	50%
Cordón umbilical largo	-	-	-	-	-	86%	33%
Prematuridad (< 37 sem)	33%	-	-	28,9%	53%	46,7%	33,3%
Hipoglucemia	50%	63%	30,4%	34,3%	63%	42%	16,7%
Peso elevado al nacimiento (> P90)	61,9%	-	38,5%	-	51,3%	87%	64,7%
Macroglosia	100%	97,2%	82%	94,9%	97%	93%	100%
Defecto anillo umbilical:			75,2%	87,2%	80%	93%	77,8%
Onfalocele	36,4%	80,8%		41%	44,7%	66%	55,6%
Hernia umbilical	50%	-		46,2%	31,5%	27%	22,2%
Visceromegalia:						71%	27,8%
Hepatomegalia	94,4%	65,4%	32,1%		25%		16,7%
Nefromegalia	100%	95,6%	23%		59%		27,8%
Nevus flammeus facial	68,4%	61%	32,1%	65,8%	62%	57%	33,3%
Pliegues y surcos auriculares	75%	64,5%	38%	74,4%	76%	57%	33,3%
Hipoplasia infraorbitaria	88,2%	78,7%	38,5%	92,1%	-	83%	5,5%
Hemihipertrofia	22,2%	36,4%	12,6%	19,7%	24%	47%	27,8%
Tumores	5%	-	-	5,1%	4%	7%	-
Cardiopatía	18,2%	38,9%	15,5%	-	6,5%	-	11,1%
Fisura palatina	-	-	-	-	2,5%	-	5,5%
Criptorquidia	0%	100%	-	41,7%	50%	6,7%	11,1%
Retraso mental	-	-	12%	-	7,9%	-	-
Mortalidad		21%	-	-	7,9%	20%	11,1%

tomogalia) están presentes en nuestros pacientes aunque en el caso de la longitud del cordón ($x = 65,33$ cm vs 58,08 cm en los controles) no existe significación estadística en probable relación con el escaso número de casos, tres, en que disponemos del dato cuantificado.

La elevada prematuridad de estos pacientes, 33,3% en nuestros casos, 29-53% en la literatura⁽³⁻⁹⁾, posiblemente esté condicionada por la sobredistensión del útero originada por los hallazgos referidos previamente: macrosomía, polihidramnios y placentomegalia. La prematuridad, junto con las malformaciones mayores son los factores que contribuyen a la mayor mortalidad descrita en el síndrome, 21% hasta el año 1986⁽⁴⁾, aunque las series más recientes^(5-6,8) reflejan una tasa más baja en probable relación con la mejoría de la asistencia perinatal. En nuestros casos, por cuestiones metodológicas del registro, sólo tenemos datos completos de mortalidad hasta las 72 horas de vida (11,1% de los casos), el seguimiento posterior es incompleto, aunque no tenemos conocimiento de más fallecimientos.

Existen casos descritos de hidrops fetal no inmune con placentomegalia en pacientes con SWB⁽¹⁹⁻²⁰⁾, importante para tener en cuenta como diagnóstico diferencial.

El diagnóstico del síndrome es clínico con gran variabilidad en su expresión, como confirman nuestros casos (Tabla I) y presenta dificultades en los casos esporádicos con menor expresividad. En la literatura únicamente Elliott y cols⁽⁵⁾ han establecido criterios diagnósticos para el síndrome: tres mayores (defectos de la pared anterior abdominal, macroglosia y peso pre y/o postnatal > P90) o dos mayores y tres menores (signos auriculares característicos, nevus flammeus facial, hipoglucemia, nefromegalia y hemihipertrofia).

La frecuencia de las manifestaciones clínicas del síndrome en nuestros casos es comparable a la citada en la literatura (Tabla II). La macroglosia es el hallazgo clínico más frecuente en todas las series, presente en el 100% de nuestros casos, y puede originar graves repercusiones en el período neonatal^(3,5,8-9): dificultades de alimentación e insuficiencia respiratoria por obstrucción de la vía aérea que puede ocasionar cor pulmonale⁽²¹⁾, siendo preciso en ocasiones cirugía reductora.

El diagnóstico prenatal del SWB está ampliamente descrito en la literatura desde el primer caso en 1980⁽²²⁾ y debe sospecharse ante la presencia de onfalocele y macrosomía o hepatomegalia/nefromegalia, sobre todo si se acompaña de polihidramnios.

dramnios, placentomegalia y cordón umbilical largo, estos últimos hallazgos pueden ser valorables incluso en ausencia de defectos de la pared abdominal.

El estudio cromosómico es normal en la gran mayoría de los pacientes con SWB, dato también presente en nuestros 8 casos donde se realizó cariotipo, aunque están descritas recombinaciones citogenéticas que afectan al cromosoma 11p15 en el 2-3% de los casos⁽¹¹⁾, éstas son duplicaciones que afectan al 11p15 de origen paterno⁽²³⁻²⁴⁾ y traslocaciones balanceadas o inversiones que afectan al 11p15 de origen materno^(23,25-26). La mayoría de los casos son esporádicos, los casos familiares representan alrededor del 15%^(9,11). Estudios de ligamiento en casos familiares, así como datos de evidencia citogenética han localizado el(los) gen(es) responsable(s) del síndrome en 11p15⁽²⁷⁻²⁸⁾. En el momento actual existen tres genes que han sido implicados en la patogénesis del SWB: factor de crecimiento insulín-like 2 (IGF2), H19 y p57^{KIP2}, todos se encuentran en el cromosoma 11p15.5 y son genes con *imprinting*. IGF2 es un factor de crecimiento fetal que se expresa en el alelo paterno⁽²⁹⁾. H19 y p57^{KIP2} se relacionan con funciones supresoras del crecimiento y se expresan en el alelo materno⁽³⁰⁻³²⁾. En un 20% de los casos esporádicos del síndrome existe una disomía uniparental paterna para el cromosoma 11p15⁽³³⁻³⁴⁾ y en la mayoría de los casos sin disomía se puede demostrar una expresión bialélica de IGF2⁽³⁵⁾. La expresión aumentada de IGF2 explica el hipercrecimiento somático y la predisposición al desarrollo de tumores en los casos de SWB con duplicaciones paternas y disomía uniparental de origen paterno, así como los casos con traslocaciones balanceadas maternas cercanas a dicho gen. Experimentos con ratones demuestran que la inactivación del gen H19 produce una expresión bialélica de IGF2 con hipercrecimiento⁽³⁶⁾, el mismo efecto se ha demostrado en tumor de Wilms⁽³⁷⁾ y en pacientes con SWB⁽³⁸⁾ acompañándose la expresión bialélica de IGF2 de una modificación epigenética consistente en ganancia de metilación del gen H19 y pérdida en IGF2, pudiéndose especular que es esta modificación de H19 el suceso primario que conduce a la relajación del *imprinting* de IGF2. También se han descrito mutaciones en el gen p57^{KIP2} en pacientes con el SWB^(12,39), lo que demuestra la complejidad de la regulación, no totalmente comprendida en el momento actual, en los dominios con *imprinting* y la posible heterogeneidad con implicación de varios genes en la patogenia del SWB⁽¹²⁾; su total conocimiento molecular nos llevará a establecer si grupos de fenotipo se correlacionan con un particular genotipo.

Es conocido el riesgo aumentado de tumores embrionarios en los pacientes con el SWB y la correlación entre hemihipertrofia y desarrollo de los mismos, la tasa de tumores se eleva desde el 7%^(10,40) en el síndrome globalmente hasta el 30%^(3-4,8-10,40) en los casos con hemihipertrofia. Los tumores más frecuentes son tumor de Wilms en aproximadamente el 50% de los casos, hepatoblastoma, neuroblastoma y carcinoma adrenocortical^(3-4,7-10,40). Estas cifras justifican un programa de vigilancia en estos pacientes que debe incluir ecografía abdominal cada 3 meses hasta los 8 años y determinaciones de alfafetoproteína sérica has-

ta los 3 años⁽⁴¹⁾. Se ha identificado que la nefromegalia persistente es un potente factor de riesgo para el desarrollo de tumor de Wilms⁽⁴²⁾.

Resaltamos la necesidad de diagnosticar los casos con menor expresividad clínica del síndrome ante la necesidad de un seguimiento estrecho de estos pacientes, tanto en el período neonatal por el posible desarrollo de hipoglucemia, como posteriormente por el riesgo aumentado de tumores; así podremos establecer tratamiento lo más precoz posible de estas manifestaciones clínicas disminuyendo la morbi-mortalidad asociada.

Bibliografía

- 1 Wiedemann HR. Complex malformatif familial avec hernie ombilicale et macroglossie. Un syndrome nouveau?. *J Genet Hum* 1964; **13**:223-232.
- 2 Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia - another syndrome?. Presented at the Annual Meeting of Western Society for Pediatric Research. Los Angeles, California, 11 November 1963.
- 3 Engström W, Lindham S, Schofield P. Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; **147**:450-457.
- 4 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**:143-154.
- 5 Elliott 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**:168-174.
- 6 Weng EY, Moeschler JB, Graham JM Jr. Longitudinal observations on 15 children with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Am J Med Genet* 1995; **56**:366-373.
- 7 Martínez y Martínez R, Martínez-Carboney R, Ocampo-Campos R et al. Wiedemann-Beckwith syndrome: clinical, cytogenetical and radiological observations in 39 new cases. *Genet Couns* 1992; **3**:67-76.
- 8 Solsona-Narbón B, Castillo JA, Buñuel JC et al. Síndrome de Beckwith-Wiedemann: Estudio de once casos. *An Esp Pediatr* 1992; **36**:181-185.
- 9 Weng EY, Mortier GR, Graham JM Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; **34**:317-326.
- 10 Wiedemann HR. Frequency of Wiedemann-Beckwith syndrome in Germany; rate of hemihyperplasia and of tumors in affected children. *Eur J Pediatr* 1997; **156**:251.
- 11 Brewer CM, Lam WWK, Hayward C, Grace E, Maher ER, FitzPatrick DR. Beckwith-Wiedemann syndrome in a child with chromosome 18q deletion. *J Med Genet* 1998; **35**:162-164.
- 12 Lee MP, DeBaun M, Randhawa G, Reichard BA, Elledge SJ, Feinberg AP. Low frequency of p57^{KIP2} mutation in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet* 1997; **61**:304-309.
- 13 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; **56**:374-381.
- 14 Martínez-Frías ML, Félix V, Hernández F et al. Síndromes con defecto del tubo neural: Análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr* 1996; **45**:276-280.
- 15 Arbuckle TE, Sherman GJ. An analysis of birth weight by gestational age in Canada. *Can Med Assoc J* 1989; **140**:157-160.

- 16 Higurashi M, Ijima K, Sugimoto Y et al. The birth prevalence of malformation syndromes in Tokyo infants. *Am J Med Genet* 1980; **6**:189-194.
- 17 Ranzini AC, Day-Salvatore D, Turner T, Smulian JC, Vintzileos AM. Intrauterine growth and ultrasound findings in fetuses with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; **89**:538-542.
- 18 Shapiro LR, Duncan PA, Davidian MM, Singer N. The placenta in familial Beckwith-Wiedemann syndrome. *Birth Defects* 1982; **18**:203-206.
- 19 Lage JM. Placentomegaly with massive hydrops of placental stem villi, diploid DNA content, and fetal omphaloceles: Possible association with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Pathol* 1991; **22**:591-597.
- 20 Drut RM, Drut R. Nonimmune fetal hydrops and placentomegaly: Diagnosis of familial Wiedemann-Beckwith syndrome with trisomy 11p15 using FISH. *Am J Med Genet* 1996; **62**:145-149.
- 21 Smith DF, Mihm FG, Flynn M. Chronic alveolar hypoventilation secondary to macroglossia in the Beckwith-Wiedemann's syndrome. *Pediatrics* 1982; **70**:695-697.
- 22 Weinstein L, Anderson C. In utero diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome by ultrasound. *Radiology* 1980; **134**:474.
- 23 Waziri M, Patil SR, Hanson JW, Burtley JA. Abnormality of chromosome 11 in patients with features of BWS. *J Pediatr* 1983; **102**:873-876.
- 24 Turleau C, deGrouchy J. Beckwith-Wiedemann syndrome: clinical comparison between patients with and without 11p15 trisomy. *Ann Genet* 1985; **28**:93-96.
- 25 Norman AM, Read AP, Clayton-Smith J, Andrews T, Donnai D. Recurrent Wiedemann-Beckwith syndrome with inversion of chromosome (11)(p11.2p15.5). *Am J Med Genet* 1992; **42**:638-641.
- 26 Mannens M, Hoovers JMN, Redeker E et al. Parental imprinting of human chromosome region 11p15-pter involved in the Beckwith-Wiedemann syndrome and various neoplasia. *Eur J Hum Genet* 1994; **2**:3-23.
- 27 Koufos A, Grundy P, Morgan K et al. Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms' tumor locus both map to 11p15.5. *Am J Hum Genet* 1989; **44**:711-719.
- 28 Ping AJ, Reeve AE, Law DJ et al. Genetic linkage of Beckwith-Wiedemann syndrome to 11p15. *Am J Hum Genet* 1989; **44**:720-723.
- 29 Ohlsson R, Nystrom A, Pfeifer-Ohlsson S et al. IGF2 is parentally imprinted during human embryogenesis and in the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet* 1993; **4**:94-97.
- 30 Rainier S, Johnson LA, Dobry CJ, Ping AJ, Grundy PE, Feinberg AP. Relaxation of imprinted genes in human cancer. *Nature* 1993; **362**:747-749.
- 31 Matsuoka S, Thompson JS, Edwards MC et al. Imprinting of the gene encoding a human cyclin-dependent kinase inhibitor, p57KIP2, on chromosome 11p15. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**:3026-3030.
- 32 Hatada I, Inazawa J, Abe T et al. Genomic imprinting of human p57KIP2 and its reduced expression in Wilms' tumors. *Hum Mol Genet* 1996; **5**:783-788.
- 33 Henry I, Bonaitijk-Pellie C, Chehensse V et al. Uniparental paternal disomy in a genetic cancer-predisposing syndrome. *Nature* 1991; **351**:665-667.
- 34 Slatter RE, Elliott M, Welham K et al. Mosaic uniparental disomy in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1994; **31**:749-753.
- 35 Weksberg R, Shen DR, Fei YL et al. Disruption of insulin-like growth factor 2 imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nat Genet* 1993; **5**:143-150.
- 36 Leighton PA, Ingram RS, Eggenschwiler J, Efstratiadis A, Tilghman SM. Disruption of imprinting caused by deletion of the H19 gene region in mice. *Nature* 1995; **375**:34-39.
- 37 Steenman MJC, Rainier S, Dobry CJ, Grundy P, Horon IL, Feinberg AP. Loss of imprinting of IGF2 is linked to reduced expression and abnormal methylation of H19 in Wilms' tumour. *Nat Genet* 1994; **7**:433-439.
- 38 Reik W, Brown KW, Schneid H, Le Bouc Y, Bickmore W, Maher ER. Imprinting mutations in the Beckwith-Wiedemann syndrome suggested by an altered imprinting pattern in the IGF2-H19 domain. *Hum Mol Genet* 1995; **4**:2379-2385.
- 39 Hatada I, Nabetani A, Morisaki H et al. New p57KIP2 mutations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Genet* 1997; **100**:681-683.
- 40 DeBaun MR, Yucker 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.
- 41 Beckwith JB. Children at increased risk for Wilms tumor: Monitoring issues. *J Pediatr* 1998; **132**:377-379.
- 42 DeBaun MR, Siegel MJ, Choyke PL. Nephromegaly in infancy and early childhood: A risk factor for Wilms tumor in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 1998; **132**:401-404.