

Beckwith-Wiedemann 综合征产前诊断的临床进展

安祥友 综述 袁 静,杨媛媛 审校

摘要 Beckwith-Wiedemann 综合征(BWS)是一种过度生长和胚胎性肿瘤易感性疾病,与染色体 11p15.5 区域印记基因簇表达异常相关。临床上主要表现为巨舌、腹壁缺陷(脐膨出、脐疝)、偏侧增生、内脏肿大、耳朵特殊折痕、新生儿低血糖、胚胎性肿瘤易感等。BWS 的诊断主要根据出生后新生儿的临床表型及基因检测,产前诊断存在一定困难,现通过对相关文献的总结与分析,对 BWS 的产前诊断进行综述。

关键词 Beckwith-Wiedemann 综合征;表型;产前诊断;鉴别诊断;遗传咨询

中图分类号 R 714.55

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2023)11-1982-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.032

Beckwith-Wiedemann 综合征(Beckwith-Wiede-

mann syndrome, BWS)是一种过度生长和胚胎性肿瘤易感的印记障碍性疾病,与染色体 11p15.5 区域的遗传或表观遗传异常导致的亲本等位基因表达异常有关。据报道^[1-2],BWS 发病率约为 1/10 000 ~ 1/13 700,通过辅助生殖技术(assisted reproductive techniques, ART)妊娠的胎儿患 BWS 的风险比自然受孕胎儿增加 10 倍^[3]。BWS 具有临床异质性,主要表现为巨舌、腹壁缺陷、偏侧增生、内脏肿大、耳朵特殊折痕、新生儿低血糖、胚胎性肿瘤易感等。BWS 具有遗传多样性,11p15.5 区域包括受印记中心 1(imprinting center 1, IC1)调控的 H19 和 IGF2 及 IC2 调控的 KCNQ1、KCNQ10T1、CDKN1C。约 80% 的 BWS 患儿在 11p15.5 区域内有分子缺陷^[4],其中 IC2 区域的甲基化缺失(loss of methylation, LOM)约见于 50% 的患者,IC1 区域的过度甲基化(gain of methylation, GOM)约见于 5% ~ 10% 的患者,父源性单亲二倍体(paternal uniparental isodisomy, pUPD)约见于 20% 的患者,CDKN1C 突变约见于 5% 的散发性 BWS 和 40% 的家族遗传性病例,另有少部分患者为染色体结构异常^[5]。BWS 患者中约 85% 为散发性病例,15% 为家族遗传性病例。

2023-06-23 接收

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2021YFC1005303)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院妇产科,合肥 230022

作者简介:安祥友,男,硕士研究生;

袁 静,女,副主任医师,责任作者,E-mail:yuanjing_ahmu@163.com;

杨媛媛,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:wj69513@sina.com

- [22] Lee H J, Im A R, Kim S M, et al. The flavonoid hesperidin exerts anti-photoaging effect by downregulating matrix metalloproteinase (MMP)-9 expression via mitogen activated protein kinase (MAPK)-dependent signaling pathways [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 39.
- [23] Lu Z, Xia Q, Cheng Y, et al. Hesperetin attenuates UVA-induced photodamage in human dermal fibroblast cells [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(11): 6261-9.
- [24] Jangde R, Elhassan G O, Khute S, et al. Hesperidin-loaded lipid polymer hybrid nanoparticles for topical delivery of bioactive drugs [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(2): 211.
- [25] de Araújo Andrade T, Heimfarth L, Dos Santos D M, et al. Hesperetin-based hydrogels protect the skin against UV radiation-induced damage [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(6): 170.
- [26] Imokawa G. Intracellular signaling mechanisms involved in the biological effects of the xanthophyll carotenoid astaxanthin to prevent the photo-aging of the skin in a reactive oxygen species depletion-independent manner: the key role of mitogen and stress-activated protein kinase 1 [J]. *Photochem Photobiol*, 2019, 95(2): 480-9.
- [27] Chung B Y, Park S H, Yun S Y, et al. Astaxanthin protects Ultraviolet B-induced oxidative stress and apoptosis in human keratinocytes via intrinsic apoptotic pathway [J]. *Ann Dermatol*, 2022, 34(2): 125-31.
- [28] Martínez-Álvarez Ó, Calvo M M, Gómez-Estaca J. Recent advances in astaxanthin micro/nanoencapsulation to improve its stability and functionality as a food ingredient [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(8): 406.
- [29] Hu F, Liu W, Yan L, et al. Optimization and characterization of poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles loaded with astaxanthin and evaluation of anti-photodamage effect *in vitro* [J]. *R Soc Open Sci*, 2019, 6(10): 191184.
- [30] Opriş O, Lung I, Soran M L, et al. Efficient extraction of total polyphenols from apple and investigation of its SPF properties [J]. *Molecules*, 2022, 27(5): 1679.

BWS 常通过患者的临床表型进行诊断, BWS 国际共识小组建立了临床评分体系^[1], 见表 1。由于巨舌、偏侧增生、新生儿低血糖、胚胎性肿瘤等典型表型多于妊娠中、晚期及产后出现, 大多数病例于新生儿期或儿童期被诊断。因此, 产前早期诊断 BWS 并进行遗传咨询对围产期及产后临床处理具有重要意义。

表 1 BWS 的临床表型

基本特征(每个特征 2 分)	次要特征(每个特征 1 分)
巨舌	巨大儿
脐膨出	面部鲜红斑痣
偏侧增生	羊水过多或胎盘增大
多灶性和/或双侧肾母细胞瘤	耳前折痕
高胰岛素血症(持续 >1 周需逐步治疗)	短暂性低血糖(持续 <1 周)
病理结果(肾上腺皮质细胞瘤、胎盘间质发育不良或胰腺腺瘤)	横纹肌肉瘤、单侧肾母细胞瘤、肝母细胞瘤、肾上腺皮质癌或嗜铬细胞瘤)
	肝肾肿大
	脐疝或腹直肌分离

评分 ≥4 分的患者, 可临床诊断 BWS; 评分 ≥2 分的患者应进行基因检测; 评分 <2 分的患者不符合基因检测要求; 评分 ≥2 分且基因检测阴性的患者应考虑鉴别诊断

1 BWS 的产前诊断

1.1 一般生化检查 妊娠早、中期的血清学标志物联合筛查: 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)、β-人绒毛膜促性腺激素(beta human chorionic gonadotropin, β-hCG)、游离雌三醇(unconjugated estriol, μE3)和抑制素 A(inhibin A) 四联筛查常用于唐氏综合征、18-三体、神经管缺陷的筛查。这 4 种血清学标志物水平升高也可能与 BWS 有关^[6-7], 在没有其他明显异常的情况下可能有助于 BWS 的早期发现, 基于这 4 种血清学标志物的异常升高和胎儿脐膨出, 可早在妊娠 14 周发现 BWS^[6]。但是血清学筛查对 BWS 的特异性并不高, 这也为 BWS 的产前早期诊断增加了难度。

1.2 产前超声检查 大多数 BWS 病例是在出生后依据患者的临床表型被诊断出来的, 但产前胎儿影像学检查可以发现某些提示 BWS 的特征: 包括腹壁缺陷(脐疝、脐膨出)、羊水过多、巨大儿、巨舌, 其他可见的特征还包括胎盘间质发育不良或胎盘肿大、胼胝体发育不全、腹内脏器肿大、心脏横纹肌瘤、肾

上腺肿大/肾上腺皮质癌等^[8-9]。目前临床上根据妊娠中期超声检查, 可以依据两个主要特征(巨舌、巨大儿、腹壁缺陷) 或一个主要特征加两个次要特征(羊水过多、肾肿大/肾发育不全、肾上腺肿块/肾上腺巨细胞瘤、胎盘间质发育不良) 来判断是否需要进一步产前诊断 BWS。

Shieh et al^[10] 关于对 BWS 孕期影像学检查的一项研究表明, 腹壁缺陷是最常见且最早发现的异常表现, 发现腹壁缺陷的时间明显早于巨大儿和巨舌, 中位胎龄为妊娠 18 周, 并且出生后 100% 得到证实, 其余体征多在妊娠晚期时发现, 因此, 可对早期提示腹壁缺陷的胎儿进行连续超声监测, 以便及时发现妊娠期间可能出现的其他 BWS 体征。有 10% ~ 20% 的孤立性脐膨出的胎儿会被诊断为 BWS, 如果合并其他表型, 诊断率可能会增加^[10-11]。BWS 是巨舌最常见原因之一, 高达 50% 的巨舌胎儿会被诊断为 BWS^[12], 但巨舌往往很难在胎儿期被超声发现。胎盘间质发育不良的胎儿约 20% 被诊断为 BWS^[13]。相比最常见的腹壁缺陷, 巨舌和胎盘间质发育不良在产前诊断 BWS 上具有更高的特异性^[14]。由于 BWS 胎儿表型谱广且特异性不高, 通过超声诊断 BWS 并不容易。

1.3 产前基因检测 产前基因诊断用于既往有 BWS 病史或存在 BWS 相关体征的家族史或本次妊娠超声检查疑似 BWS 的情况下。根据 BWS 的遗传学机制, 甲基化特异性多重连接依赖式探针扩增(methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification, MS-MLPA) 可检测印记中心 DNA 的甲基化水平, 染色体核型分析可检测染色体重复、易位、倒位, 荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH) 可检测染色体的微缺失和易位^[15], 单核苷酸多态性微阵列(single nucleotide polymorphism, SNP array)、短串联重复序列(short tandem repeat, STR) 可检测 pUPD 及嵌合体^[16-17], 染色体微阵列分析(chromosome microarray analysis, CMA) 可检测拷贝数变异(copy number variation, CNV) 重复或缺失的程度及性质, Sanger 测序对 CDKN1C 基因进行突变分析等。印记中心 DNA 甲基化异常是 BWS 最常见的致病机制, 因 MS-MLPA 可同时对 IC1/IC2 进行甲基化评估和 CNV 检测, 被推荐作为 BWS 的一线检测方法^[1], 该方法可确诊产前诊断中的大多数临床病例。由于 MS-MLPA 对嵌合

体、染色体平衡易位及印记中心基因变异等均无法检出,MS-MLPA 检测结果阴性并不能排除 BWS 的诊断。甲基化评估和 CNV 阴性的患者应通过 Sanger 测序进行 CDKN1C 突变分析。由于嵌合体的存在,各种检测方法均可能出现假阴性结果。Baker et al^[14]的一项研究认为低水平嵌合体的甲基化在产前 BWS 诊断中并不常见,由于产前诊断的组织样本来源受限,导致无法对其他组织样本进行基因检测予以确认。因此,BWS 产前基因诊断检测结果阴性仍不能排除 BWS 的诊断,产后应进一步结合临床分析^[18]。

1.4 鉴别诊断 BWS 是一种过度生长综合征,与 Simpson-Golabi-Behmel 综合征^[19] (Simpson-Golabi-Behmel syndrome, SGBS)、Costello 综合征^[20]、Perlman 综合征^[21] 和 Sotos 综合征^[22] 在临床表型上有显著重叠,临床上应予以鉴别。现将常见的产前表型归纳如下,见表 2。

表 2 BWS 与 SGBS、Perlman 综合征和 Sotos 综合征的产前超声表现

产前超声表现	BWS	SGBS	Costello 综合征	Perlman 综合征	Sotos 综合征
羊水过多	+	+	+	+	+
巨大儿	+	+	+	+	+
巨舌	+				
巨头			+		+
内脏肿大	+	+		+	
腹壁缺陷	+	+			
NT 值升高			+		+
胎儿腹水				+	
肾脏异常		+		+	+
心脏异常	+	+			
骨骼异常			+		

+ : 产前超声检查可发现的特征

1.4.1 SGBS SGBS 是一种罕见的 X 连锁过度生长综合征,呈 X 连锁隐性遗传,临床上分为两种类型:SGBS I 型和 SGBS II 型。以 SGBS I 型更常见,与位于 Xp26 上的 GPC3 基因突变有关。SGBS I 型的产前超声表现为巨大儿、羊水过多、器官肿大、肾脏畸形、先天性膈疝和心脏畸形,脐膨出少见^[21]。在产前筛查中可能发现母体血清 AFP 升高和胎儿颈项透明层增厚,但缺乏特异性^[23]。SGBS II 型常表现为胎儿水肿和多发畸形,由位于 Xp22 上的 PIGA 基因突变引起,需要通过基因检测来区分这两种类型。产前超声检查发现胎儿过度生长、羊水过

多及伴有其他系统或器官畸形,应考虑 SGBS 的鉴别,并应进行进一步的基因检测,如 CNV 和全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES),检查母亲是否具有轻度 SGBS 表型并进行基因验证,有助于 SGBS 的诊断及提供遗传咨询。

1.4.2 Costello 综合征 Costello 综合征由 HRAS 基因中的新发杂合突变引起的一种罕见疾病,呈常染色体显性遗传。产前超声表现为胎儿颈项透明层增厚、羊水过多、巨大儿、巨头畸形、手腕尺侧偏斜、长骨缩短及胎儿心动过速等^[20]。胎儿心律失常少见,对治疗反应较好。Costello 综合征胎儿常表现为巨头和体质量增加,而长度参数在正常范围内,这可能与胎儿皮下水肿有关^[24]。产前超声检查显示胎儿颈项透明层增厚、巨大儿和一些特征性异常如叠指、长骨缩短、心肌病等应考虑 Costello 综合征。通过 WES 或全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS) 可识别出多数导致 Costello 综合征的突变。

1.4.3 Perlman 综合征 Perlman 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传的先天性过度生长综合征,由染色体 2q37 区域的 DIS3L2 基因的致病变异引起。产前超声表现常见的有羊水过多、巨大儿、内脏肿大、肾肿大和胎儿腹水^[21]。80% ~ 100% 的患儿可见肾脏肿大,因此,Perlman 综合征的产前诊断可基于肾脏肿大^[25]。因 DIS3L2 也可导致 IGF2 的过度表达,与组织过度生长和肾母细胞瘤发展密切相关^[26],基因检测对 Perlman 综合征与 BWS 的鉴别诊断至关重要。

1.4.4 Sotos 综合征 Sotos 综合征是由位于染色体 5q35 上的 NSD1 基因单倍体剂量不足导致的过度生长伴智力障碍综合征,呈常染色体显性遗传,95% 的患者为 NSD1 基因新发变异的散发病例,5% 为家族性遗传病例。Sotos 综合征产前超声表现可有轻度脑室扩大、头围或身长增大、胎儿颈项透明层增厚、羊水过多等^[22],妊娠晚期可能发现胎儿脑或颅骨的异常,伴或不伴过度生长。妊娠期产前检查显示胎儿过度生长、巨头畸形和羊水过多伴有其他异常,如肾脏异常、中枢神经系统异常、NT 升高,应考虑鉴别 Sotos 综合征。产前超声检查表现不具有特异性,胎儿 MRI 检查和追访父母的 Sotos 综合征表型证据及对其他表型阳性家系成员的遗传学检查可协助诊断该病。

2 遗传咨询

2.1 复发风险评估 BWS 复发的风险取决于遗传学分子亚型及其亲本来源^[1]。对于有阳性家族史者,即使先证者遗传学检查未发现异常,复发风险仍然较高。BWS 患者中约 15% 是家族遗传性病例,呈常染色体显性遗传,常见的有 CDKN1C 突变、染色体 11p15.5 异常。如果变异是母源性的,子代复发风险为 50%^[27]。原则上,所有染色体 11p15 CNVs 和平衡易位都有 50% 的复发风险。

2.2 对妊娠的影响 在 BWS 妊娠中,孕妇发生妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、阴道流血的风险增加,先兆子痫发病往往更早更严重,严重者甚至进展为 HELLP 综合征^[7]。BWS 胎儿早产发生率升高,巨大儿经阴道分娩可能会发生难产、新生儿窒息、臂丛神经损伤甚至新生儿死亡,在分娩方式的选择上更倾向于剖宫产^[28-29]。

2.3 ART 与 BWS ART 是指在体外对配子和胚胎进行一系列技术处理使不孕夫妇受孕的方法,包括体外受精-胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)、卵胞质内单精子注射(*intracytoplasmic sperm injection*, ICSI)和种植前遗传学检测(*preimplantation genetic test*, PGT)等。ART 妊娠胎儿发生 BWS 的风险增加 10 倍,通过 ART 妊娠的 BWS 患儿 90% 以上可检测出 IC2 的 LOM^[3]。印记基因 DNA 甲基化对环境极其敏感,因此,ART 操作中任何步骤都有可能干扰印记位点 DNA 甲基化的形成从而对后代产生影响。迄今为止,有许多观察结果表明 ART 与 BWS 之间存在关联。Lazara-viciute et al^[30]的 Meta 分析结果显示,经 ART 受孕的儿童和自然受孕的儿童相比,发生印记障碍的风险增加。因大多数患者表现基因型为 IC1/IC2 甲基化改变^[3],Duffy et al^[31]提议将 ART 纳入 BWS 的诊断评分体系中,并指出了胚胎植入前阶段对印记建立或维持的关键作用。目前,尚不清楚 ART 妊娠中 BWS 的高发是由于 ART 相关操作步骤或是不孕症本身引起,还需要更多研究来进一步阐明 ART、不孕症与 BWS 之间的联系^[1]。通过 ART 妊娠的胎儿,产前检查显示羊水过多、巨舌、胎盘间质发育不良、腹壁缺陷等临床表型时,应格外注意 BWS 的诊断。

2.4 围产期及产后管理 产前诊断确认胎儿为患

胎时,应当充分告知孕妇及家属,并由孕妇及家属决定是否治疗性流产或引产。对于产前诊断确诊或怀疑为 BWS 的新生儿,应在产后几天监测血糖水平,预防并及时治疗新生儿低血糖;巨舌和腹壁缺陷可通过外科手术予以矫正;心脏病变予超声心动图监测,轻者常可自愈,重者需手术矫正;超声监测 BWS 相关胚胎性肿瘤至 7 岁,肾母细胞瘤首选超声监测,肝母细胞瘤常采用超声联合血清 AFP 水平筛查,但对 AFP 的早期筛查价值存在争议^[1]。

3 总结与展望

BWS 作为一个儿科疾病,具有较大的临床异质性和遗传异质性,其诊断主要根据产后新生儿的表型结合基因检测,产前诊断不易。随着超声检测仪器及技术、介入性产前诊断技术、遗传学检测技术的快速发展,提升了产前诊断 BWS 的可行性和准确性。产科医师尤其是产前诊断医师,应该格外注意。血清学筛查阳性结果对 BWS 具有提示性作用。产前超声显示羊水过多、巨大儿、巨舌、腹部缺陷及腹内脏器肿大等特征常是考虑 BWS 的有效线索。绒毛膜穿刺及羊膜腔穿刺可直接获取胎盘组织或胎儿细胞样本进行基因检测,产前基因检测在 BWS 的明确诊断、产前咨询和判断预后等方面发挥着重要作用,但存在假阴性的风险。如果有阳性的分子检测结果,即使临床表型很少,也可以明确诊断,有阳性家族史者对产前诊断更有利。产前早期诊断 BWS 有利于优生优育,亦为围产期管理、产后管理、肿瘤早期筛查及长期监测提供支持。

参考文献

- [1] Brioude F, Kalish J M, Mussa A, et al. Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(4): 229-49.
- [2] Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, et al. Prevalence of Beckwith-Wiedemann syndrome in North West of Italy[J]. Am J Med Genet A, 2013, 161A(10): 2481-6.
- [3] Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, et al. Assisted reproductive techniques and risk of Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. Pediatrics, 2017, 140(1): e20164311.
- [4] Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2010, 154C(3): 343-54.
- [5] Eggermann T, Algar E, Lapunzina P, et al. Clinical utility gene card for: Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. Eur J Hum Genet,

- 2014,22(3).
- [6] Trairisilp K, Chankhunaphas W, Sirilert S, et al. New genetic and clinical evidence associated with fetal Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. *Prenat Diagn*,2021,41(7):823-7.
- [7] Jatavan P, Tongsong T, Trairisilp K. Fetal Beckwith-Wiedemann syndrome associated with abnormal quad test, placental mesenchymal dysplasia and HELLP syndrome[J]. *BMJ Case Rep*,2021,14(6):e243415.
- [8] Carli D, Bertola C, Cardaropoli S, et al. Prenatal features in Beckwith-Wiedemann syndrome and indications for prenatal testing[J]. *J Med Genet*,2021,58(12):842-9.
- [9] de Vasconcelos Gaspar A, Branco M, Galhano E, et al. Ultrasound and molecular prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome: two case reports[J]. *Radiol Case Rep*,2022,17(12):4914-9.
- [10] Shieh H F, Estroff J A, Barnewolt C E, et al. Prenatal imaging throughout gestation in Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. *Prenat Diagn*,2019,39(9):792-5.
- [11] Conner P, Vejde J H, Burgos C M. Accuracy and impact of prenatal diagnosis in infants with omphalocele[J]. *Pediatr Surg Int*, 2018,34(6):629-33.
- [12] Prada C E, Zarate Y A, Hopkin R J. Genetic causes of macroglossia; diagnostic approach[J]. *Pediatrics*,2012,129(2):E431-7.
- [13] Nayeri U A, West A B, Grossetta N H, et al. Systematic review of sonographic findings of placental mesenchymal dysplasia and subsequent pregnancy outcome[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2013,41(4):366-74.
- [14] Baker S W, Ryan E, Kalish J M, et al. Prenatal molecular testing and diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. *Prenat Diagn*,2021,41(7):817-22.
- [15] Bi W, Borgan C, Pursley A N, et al. Comparison of chromosome analysis and chromosomal microarray analysis; what is the value of chromosome analysis in today's genomic array era? [J]. *Genet Med*,2013,15(6):450-7.
- [16] Yu P T, Shu W, Mok S L, et al. Prenatal presentation in two fetuses with features of Beckwith Wiedemann syndrome-An unexpected diagnosis of androgenetic chimera and its clinical implications[J]. *Am J Med Genet A*,2022,188(5):1562-7.
- [17] Sheppard S E, Lalonde E, Adzick N S, et al. Androgenetic chimerism as an etiology for Beckwith-Wiedemann syndrome; diagnosis and management[J]. *Genet Med*,2019,21(11):2644-9.
- [18] Wang K H, Kupa J, Duffy K A, et al. Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome [J]. *Front Pediatr*, 2020,7:562.
- [19] Ridnői K, Kurvinen E, Pajusalu S, et al. Two consecutive pregnancies with Simpson-Golabi-Behmel syndrome type 1: case report and review of published prenatal cases[J]. *Mol Syndromol*,2018,9(4):205-13.
- [20] Schøler N M, Mogra R, Pinner J, et al. Fetal Costello syndrome: description of phenotype of HRAS exon 1 mutations [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2020,55(2):274-5.
- [21] Ferianec V, Bartova M. Beckwith-Wiedemann syndrome with overlapping Perlman syndrome manifestation[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2014,27(15):1607-9.
- [22] Zhang Y L, Jing X Y, Chen G L, et al. Sotos syndrome: a study of antenatal presentation[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022,279:1-4.
- [23] Tenorio J, Arias P, Martínez-Glez V, et al. Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II[J]. *Orphanet J Rare Dis*,2014,9:138.
- [24] Bend E G, Louie R J, Stevenson R E. Fetal edema, not overgrowth, is associated with neonatal lethal Costello syndrome due to the HRAS p. Gly12Val mutation [J]. *Clin Dysmorphol*,2019,28(2):71-3.
- [25] Alessandri J L, Cuillier F, Ramful D, et al. Perlman syndrome: report, prenatal findings and review[J]. *Am J Med Genet A*, 2008,146A(19):2532-7.
- [26] Bharathavikru R, Hastie N D. Overgrowth syndromes and pediatric cancers: how many roads lead to IGF2? [J]. *Genes Dev*,2018,32(15-16):993-5.
- [27] Brioude F, Netchine I, Praz F, et al. Mutations of the Imprinted CDKN1C gene as a cause of the overgrowth Beckwith-Wiedemann syndrome: clinical spectrum and functional characterization[J]. *Hum Mutat*,2015,36(9):894-902.
- [28] Zammit M, Caruana E, Cassar D, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome review: a guide for the neonatal nurse [J]. *Neonatal Netw*,2017,36(3):129-33.
- [29] 章露尹,陈锐,王鹏,等. Beckwith-Wiedemann 综合征研究进展[J]. *中华小儿外科杂志*,2021,42(11):1052-6.
- [30] Lazaraviciute G, Kauser M, Bhattacharya S, et al. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously[J]. *Hum Reprod Update*,2014,20(6):840-52.
- [31] Duffy K A, Cielo C M, Cohen J L, et al. Characterization of the Beckwith-Wiedemann spectrum: diagnosis and management [J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*,2019,181(4):693-708.