

# Hemihyperplasie: gevalsbespreking en literatuuroverzicht

S. VAN CLEYNENBREUGEL<sup>1</sup>, T. MULIER<sup>2, 4</sup>, G. VAN BUGGENHOUT<sup>3</sup>

## Samenvatting

Hemihyperplasie is een relatief zeldzame aandoening die sporadisch voorkomt of deel uitmaakt van een syndroom. De aandoening wordt gekenmerkt door overgroei van cellen in één lidmaat of lichaamshelft. Meestal treedt hemihyperplasie op in het kader van het syndroom van Beckwith-Wiedemann. Daarnaast is er eveneens een verhoogd risico op de ontwikkeling van tumoren op kinderleeftijd, zoals wilmstumoren en hepatoblastomen.

In dit artikel worden de klinische gegevens besproken van een 4,5 maanden oude zuigeling en wordt er een overzicht gegeven van de literatuur. De oorzaken, de gevolgen en de behandelingsmethoden worden besproken en eveneens wordt het nut van een systematische tumorscreening bij deze patiënten bediscussieerd.

## Ziektegeschiedenis

De ouders van een 4,5 maanden oude mannelijke zuigeling kwamen naar de raadpleging wegens een overgroeid rechterbeen bij hun kind. Bij de geboorte was dit niet aanwezig, maar progressief nam het lengteverschil toe. De armen waren even groot en het gelaat was symmetrisch. Er waren geen problemen tijdens de zwangerschap of bij de bevalling. Bij de geboorte had de jongen een gewicht van 3,8 kg (P50-P75), een lengte van 52 cm (P50-P75) en een hoofdomtrek van 36 cm (P50). Het klinische onderzoek toonde een alert en goed bewust kind. Op 4,5 maanden lag zijn lengte boven P97 (70 cm), het gewicht bedroeg 6,5 kg (P25) en de hoofdomtrek was 42 cm (P25). De lengtemetingen van de ledematen toonden een duidelijke overgroei van het rechter- ten opzichte van het linkerbeen (fig. 1). Morfologisch werden er geen afwijkingen gezien aan het rechterbeen. Er was een goede beweeglijkheid en gevoeligheid in beide benen en het neurologische onderzoek was volledig normaal. Bij het algemene, systematische klinische onderzoek werd er een relatief grote tong

opgemerkt. De klinische cardiovasculaire en abdominale onderzoeken toonden geen bijzonderheden. Een uitgebreide huidinspectie toonde geen hemangiomen, café-au-laitvlekken of andere cutane afwijkingen. De aanvullende technische onderzoeken waren normaal: een röntgenonderzoek van beide benen toonde een normale botstructuur en -leeftijd. Een abdominale echografie was normaal, evenals een routinebloedonderzoek (fig. 2 en 3).

Een moleculair genetisch onderzoek toonde een normale methylatie voor de genen *H19* en *LIT1(KCNQ1OT1)*. Het patientje was het derde kind van gezonde, niet-consanguïne ouders en hij had twee gezonde zussen. In de verdere familie waren er geen personen met een genetische aandoening.

## Bespreking

Hemihyperplasie is een aandoening die gekenmerkt wordt door een overgroeid deel van het lichaam. Soms wordt de term „hemihypertrofie” hiervoor gehanteerd, maar aangezien het gaat over een toename in het aantal cellen in tegenstelling tot een toename van de grootte van de cellen, wordt de voorkeur gegeven aan de term „hemihyperplasie”. Vaak wordt arbitrair een lengte- of een dikteverschil van 5% van het betrokken lichaamsdeel als grens genomen (1). Sommige onderzoekers hanteren een anatomische classificatie. Indien één zijde van het lichaam is aangetast (de arm en het been), spreekt

<sup>1</sup> Student vierde master geneeskunde, KU Leuven.

<sup>2</sup> Dienst orthopedie, Heilig-Hartziekenhuis Leuven.

<sup>3</sup> Centrum voor Menselijke Erfelijkheid, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

<sup>4</sup> Correspondentieadres: dr. T. Mulier, dienst orthopedie, Heilig-Hartziekenhuis, Naamsestraat 105, 3000 Leuven; e-mail: tom.mulier@hhleuven.be



*Fig. 1: Hemihyperplasie van het rechterbeen.*



*Fig. 2: Macroglossie.*



*Fig. 3: Radiografieën.*

men van „complexe hemihyperplasie”. Wanneer de overgroei zich beperkt tot één lidmaat, betreft het „enkelvoudige hemihyperplasie” en als enkel één zijde van het gezicht is aangetast, spreekt men van „hemifaciale hemihyperplasie” (1, 2). De incidentie

van hemihyperplasie wordt geschat tussen 1/13.200 en 1/86.000, maar aangezien sommige studies hun inclusiecriteria niet duidelijk omschrijven en andere sommige syndromale vormen niet opnemen in hun studie, is de exacte incidentie niet gekend (1-3).

## Classificatie

Hemihyperplasie wordt beschreven in drie categorieën: idiopathische hemihyperplasie, hemihyperplasie als gevolg van anatomische afwijkingen en hemihyperplasie als onderdeel van een syndroom (1, 3, 4). In de tweede groep worden aandoeningen ondergebracht zoals botdysplasie, lipomatose, arterioveneuze fistels en lymfatische obstructie. Deze aandoeningen veroorzaken klinische overgroei van één lidmaat door een specifieke onderliggende oorzaak. Een beeld van hemihyperplasie kan veroorzaakt worden door prenatale neurologische schade en kan hemihyperplasie simuleren. De derde groep bevat vijf syndromen die geassocieerd worden met hemihyperplasie: het syndroom van Beckwith-Wiedemann en geïsoleerde hemihyperplasie, neurofibromatose type 1, het syndroom van Klippel-Trénaunay-Weber, het syndroom van Proteus en het syndroom van Silver-Russell.

### Het syndroom van Beckwith-Wiedemann

Het syndroom van Beckwith-Wiedemann is een aandoening gekenmerkt door overgroei, neonatale hypoglykemie, een grote tong, oorafwijkingen, hemihyperplasie en abdominale wanddefecten (5). Niet alle kenmerken hoeven aanwezig te zijn om de diagnose te stellen. De meest voorkomende kenmerken zijn macroglossie, overgroei van de romp of van een van de ledematen en abdominale wanddefecten. De incidentie van hemihyperplasie bij patiënten met het syndroom van Beckwith-Wiedemann bedraagt 15%. De beschreven incidentie van het syndroom van Beckwith-Wiedemann is 1/12.000, hoewel dit in de realiteit aanzienlijk hoger kan zijn omdat milde vormen vaak niet gerapporteerd worden (6). Meestal (85%) komt de aandoening sporadisch voor en bij 15% wordt er een autosomaal dominante overerving beschreven.

### Geïsoleerde hemihyperplasie

Patiënten met geïsoleerde hemihyperplasie hebben enkel overgroei van een deel van het lichaam zonder geassocieerde symptomen. Vermoedelijk vormt dit een spectrum met het syndroom van Beckwith-Wiedemann en is geïsoleerde hemihyperplasie hier van een mildere vorm. Deze aandoening is echter een uitsluitingsdiagnose.

## Neurofibromatose type 1

Neurofibromatose type 1 is een autosomaal dominante aandoening met een incidentie die geschat wordt op 1/2.500 à 1/3.000 (7). Het betreft een mutatie in het *NFI*-gen. Deze aandoening wordt gekenmerkt door café-au-laitvlekken, intertrigineuze sproeten, lischnoduli, neurofibromen, opticusgliomen, skeletafwijkingen en meestal een positieve familiale anamnese. Het fenotype van de aandoening is variabel, waarbij de bovenstaande kenmerken in verschillende mate aanwezig zijn. De skeletafwijkingen kunnen een beeld geven van hemihyperplasie.

### Het syndroom van Klippel-Trénaunay-Weber

Het syndroom van Klippel-Trénaunay-Weber wordt gekenmerkt door de combinatie van capillaire naevi, variceuze venen en hemihyperplasie (8). De naevi zijn vaak beperkt tot één lidmaat of lichaamshelft. De hemihyperplasie is ook meestal gelokaliseerd ter hoogte van de naevi, wat een ongelijkmatige overgroei geeft. Indien er ook arterioveneuze malformaties aanwezig zijn, wordt er gesproken van het syndroom van Klippel-Trénaunay-Weber. Deze aandoening komt sporadisch voor. Het juiste mechanisme is ongekend, maar vermoedelijk betreft het een postzygotische mutatie met een weerslag op de vasculaire ontwikkeling.

### Het syndroom van Proteus

Het syndroom van Proteus is een klinisch divers syndroom gekenmerkt door hyperplasie en malformaties van meerdere weefsels (9). Deze aandoening komt sporadisch voor. Een voorstel voor diagnostische criteria werd beschreven door Biesecker et al. (9). Pathognomonisch hebben de naevi een cerebriform aspect. De hemihyperplasie die optreedt, is zeer onregelmatig en is veelal een gevolg van mosaïcisme van de cellen. Bij 90% van de patiënten met het syndroom van Proteus wordt er een somatische *AKT1*-mutatie aangetroffen in de aangetaste weefsels (10).

### Het syndroom van Silver-Russell

Het syndroom van Silver-Russell is een aandoening gekenmerkt door pre- en postnatale groeivertraging in combinatie met hemihyperplasie, relatieve macrocefalie

met een triangulair facies en clinodactylie van de pink (11). Voedingsproblemen bij de pasgeborene komen vaak voor, met het risico op hypoglykemie. De helft van de patiënten heeft ook een ontwikkelingsvertraging. Urogenitale en cardiale afwijkingen zijn zeldzamer (12).

Aangezien er bij de besproken patiënt een gelijkmatige hyperplasie werd gezien, er klinisch geen tekenen van oedemen of verkleuringen waren en er geen afwijkingen van de botstructuur konden worden aangetoond met behulp van een röntgenfoto, duidt dit eerder op een syndromale afwijking of idiopathische hemihyperplasie. De diagnose van neurofibromatose type 1, het syndroom van Klippel-Trénaunay-Weber, het syndroom van Proteus en het syndroom van Silver-Russell kon bij deze patiënt niet in aanmerking komen aangezien er geen bijkomende klinische kenmerken of familiale gegevens waren die hierop konden duiden. Bij de besproken patiënt werd eerder de diagnose gesteld van een zeer milde vorm van het syndroom van Beckwith-Wiedemann of geïsoleerde hemihyperplasie.

## Diagnostiek en medische gevolgen

### Genetica

Naast een sterk variabel fenotype vindt men bij het syndroom van Beckwith-Wiedemann ook diverse genetische en epigenetische afwijkingen (6, 13). Deze afwijkingen situeren zich op de korte arm van chromosoom 11 op locus p15.5 (11p15.5). Een duplicatie van deze locus wordt teruggevonden bij ongeveer 3% van de gevallen. Paternale uniparentale disomie, waarbij beide kopieën van chromosoom 11 afkomstig zijn van de vader, is aanwezig in 20% van de gevallen. Dit betreft dan een postzygotische mutatie, waarbij de patiënten mosaïcisme vertonen voor deze regio. Deze variatie binnen de cellen van de patiënten zou zo verantwoordelijk zijn voor het fenotype. Op deze locus worden *IGF2*, een groeifactor, *H19* en *CDKN1C*, tumorsuppressoren en *KCNQ1* teruggevonden. Deze genen worden epigenetisch geregeld door twee domeinen, namelijk „imprinting center” 1 en 2 (IC1 en IC2). *IGF2* wordt enkel tot expressie gebracht op het chromosoom afkomstig van de vader. *H19*, *CDKN1C* en *KCNQ1* worden enkel tot expressie gebracht op het chromosoom afkomstig van de moeder (fig. 4). Bij 5% van de patiënten met het syndroom van Beckwith-Wiedemann zou er een IC1-defect bestaan, waardoor op het maternale chromosoom *IGF2* ook tot expressie zou worden

gebracht en *H19* niet tot expressie zou komen. Bij 50% van de patiënten vindt men een IC2-defect, waardoor er hypomethylatie optreedt en hierdoor een toegenomen expressie van *KCNQ1OT1*. Dit leidt tot een verminderde expressie van de tumorsuppressor *CDKN1C* en van *KCNQ1*. Een *CDKN1C*-mutatie wordt teruggevonden bij 5% van de patiënten met het sporadisch voorkomende syndroom van Beckwith-Wiedemann en bij 40% van de familiale vormen. Bij 20% van de patiënten met het syndroom van Beckwith-Wiedemann werd het onderliggende genetische defect nog niet geïdentificeerd.

Bij patiënten met geïsoleerde hemihyperplasie wordt er minder vaak een genetisch defect gevonden. In hun studie konden Blik et al. bij slechts 25% van de patiënten met geïsoleerde hemihyperplasie een van de hogervermelde genetische defecten vinden (14). Deze defecten zijn ook minder uitgesproken: onder meer de paternale uniparentale disomie treedt op in een kleiner percentage van de cellen. Deze bevinding pleit voor het bestaan van een spectrum waarbij het syndroom van Beckwith-Wiedemann een meer uitgesproken vorm is en geïsoleerde hemihyperplasie een mildere, zowel klinisch als genetisch. Blik et al. stellen ook dat vermoedelijk hierdoor een aantal genetische defecten niet opgespoord worden omdat ze in een te kleine mate aanwezig zijn. Bij 75% van de patiënten met geïsoleerde hemihyperplasie kon er geen onderliggend genetisch defect aangetoond worden.

Opmerkelijk is dat bij het syndroom van Silver-Russell het genetische defect bij een aantal patiënten het omgekeerde is in vergelijking met het syndroom van Beckwith-Wiedemann (11). Bij 38% van de patiënten wordt hier hypomethylatie van IC1 waargenomen, met een verminderde expressie van *IGF2* en een toegenomen expressie van *H19* tot gevolg. Veranderingen in de methylatiestatus van IC2 worden niet teruggevonden bij deze patiënten. Bij 10% van de patiënten betreft het een maternale uniparentale disomie van chromosoom 7. Bij ongeveer 50% van de patiënten met het syndroom van Silver-Russell kan er nog geen genetisch defect aangetoond worden.

### Tumorrisico

Bij patiënten met het syndroom van Beckwith-Wiedemann en idiopathische hemihyperplasie wordt er een verhoogd tumorrisico beschreven. Het betreft hier vooral wilmstumoren, hepatoblastomen, neuroblastomen en in mindere mate bijniercarcinomen en

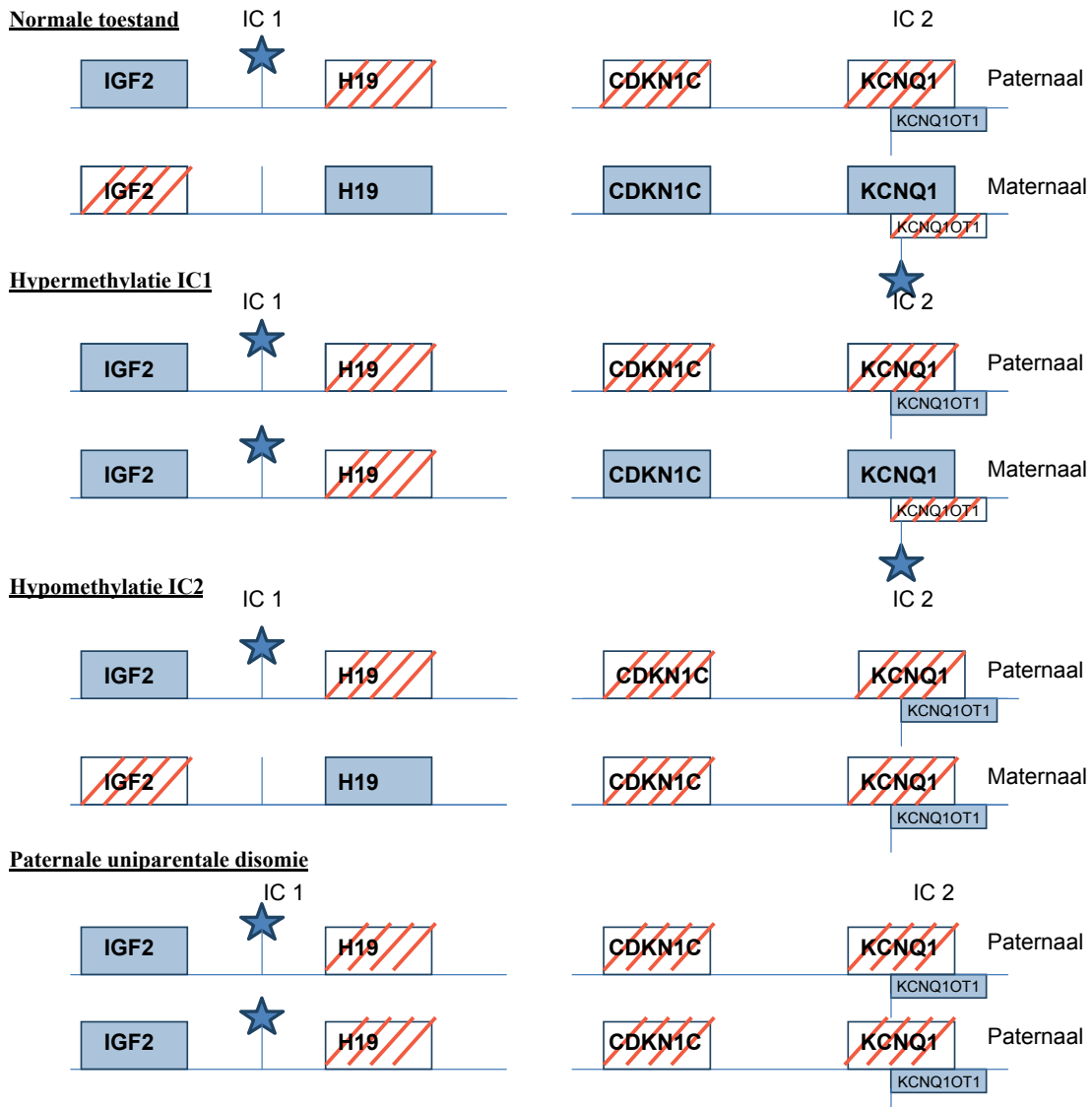


Fig. 4: Rol van de methylatiestatus van imprinting center 1 en 2 (IC1 en IC2) op 11p15.5 en de effecten hiervan bij het syndroom van Beckwith-Wiedemann.

rabdomyosarcomen. In de literatuur varieert de incidentie van tumoren bij patiënten met het syndroom van Beckwith-Wiedemann tussen 4% en 21% (15). Indien de grootste studiegroepen worden samengevoegd, komt men tot een incidentie van 8,8%. Het tumorisico bij geïsoleerde hemihyperplasie bedraagt 5,9% (2). Bij deze patiënten zijn er echter minder studies uitgevoerd in vergelijking met het syndroom van Beckwith-Wiedemann, waardoor de juiste incidentie minder gekend is.

Door dit verhoogde risico op tumoren werden er diverse opvolgingsschema's voorgesteld (15, 16). Clericuzio et al. raden een driemaandelijks abdominale

echografie aan tot de leeftijd van zeven jaar (16). Daarnaast wordt er aangeraden om het serumalfafoetoproteïne eveneens driemaandelijks te bepalen en dit tot de leeftijd van vier jaar. Eveneens moet het kind verwezen worden naar een dienst klinische genetica. Daarnaast wordt voorgesteld om de ouders actief te betrekken bij het zorgproces door hen te vragen om het kind geregeld zelf te onderzoeken. Tan et al. stellen tevens voor dat er na de leeftijd van acht jaar levenslang om de zes maanden een klinisch onderzoek wordt uitgevoerd door een arts (15). Er wordt echter geen duidelijk bewijs geleverd dat dit onderzoek nuttig zou zijn.

De waarde van een abdominale echografie voor een screening naar wilmstumoren werd reeds in 1983 aangetoond door Shah et al. (17). Het gebruik van een echografie is enerzijds weinig invasief en brengt geen stralenbelasting mee en anderzijds kunnen door de vroegtijdige opsporing van een wilmstumor een chirurgische behandeling en beperktere chemotherapie volstaan (18). Er wordt aangeraden om een driemaandelijke echografie uit te voeren aangezien een langer interval niet zou volstaan wegens de hoge groeisnelheid van een wilmstumor (19). Deze screening is nodig tot de leeftijd van zeven tot acht jaar aangezien respectievelijk 90% of 93% van de wilmstumoren ontstaat vóór die leeftijden (16).

Het hepatoblastoom is de tweede meest voorkomende tumor bij patiënten met het syndroom van Beckwith-Wiedemann of idiopathische hemihyperplasie (14). Net zoals voor de wilmstumor geldt dat een vroegtijdige opsporing gepaard gaat met een betere prognose. Een screening door middel van een alfafoetoproteïnebepaling en een echografie wordt voorgesteld (20). Aangezien de alfafoetoproteïne-waarde verhoogd is gedurende het eerste levensjaar en deze waarde nog hoger kan zijn bij kinderen met het syndroom van Beckwith-Wiedemann, wordt er aangeraden om pas vanaf de leeftijd van één jaar het alfafoetoproteïne te bepalen. Een interval van een drietal maanden wordt gehanteerd voor deze screening. Aangezien meer dan 90% van de hepatoblastomen ontstaat vóór de leeftijd van vier jaar, kan de screening op deze leeftijd worden stopgezet (20).

Een screening naar neuroblastomen en rhabdomyosarcomen wordt klassiek niet opgenomen in de meeste screeningsprotocollen. Sommige onderzoekers stellen evenwel het nut van een tumorscreening

in vraag (21). Kundu et al. besluiten dat een screening niet nodig is bij patiënten die naast hemihyperplasie ook vasculaire malformaties vertonen, zoals bij het syndroom van Klippel-Trénaunay-Weber (22). Ook bij patiënten met het syndroom van Proteus is een screening naar wilmstumoren niet nodig (19).

De verschillende genetische varianten hebben elk hun eigen tumorrisico (tabel 1) (14). Patiënten met paternale uniparentale disomie en het syndroom van Beckwith-Wiedemann lopen een tumorrisico van 36% en patiënten met *H19*-hypermethylatie een van 50%. Patiënten met *KCNQ1*-hypomethylatie hebben daarentegen een tumorrisico van 6%. Opvallend is ook dat er in deze laatste groep geen wilmstumoren voorkomen (23). Bij geïsoleerde hemihyperplasie is het onderliggende defect zelden terug te vinden en is het moeilijk om het tumorrisico te voorspellen.

Bij de besproken patiënt werd er een screening aangeraden met om de drie maanden een abdominale echografie tot de leeftijd van zeven jaar. Ook wordt tussen de leeftijd van één en vier jaar elke drie maanden het alfafoetoproteïne bepaald. Wegens de negatieve familiale anamnese en aangezien het in 95% van de gevallen postzygotische mutaties betreft, is het herhalingsrisico gering.

### Geassocieerde symptomen

Naast de genetische counseling en de tumorscreening behoren een aantal symptomatische behandelingen tot de mogelijkheden. Een orthopedische aanpak van de overgroei van het been kan overwogen worden indien het lengteverschil uitgesproken blijft of verergert. Bij een lengteverschil tot twee centimeter wordt

TABEL 1

*Genetische defecten bij het syndroom van Beckwith-Wiedemann en hun totale tumorrisico.*

Genetische variant	Incidentie bij het syndroom van Beckwith-Wiedemann	Tumorrisico
Duplicatie 11p15.5	3%	ongekend
Paternale uniparentale disomie	20%	36%
Imprinting center 1 ( <i>IGF2, H19</i> )	5%	50%
Imprinting center 2 ( <i>KCNQ1OT1</i> )	50%	6%*
Puntmutatie <i>CDKN1C</i>	5%**	ongekend
Ongekend	15% tot 20%	ongekend

\*Geen wilmstumoren.

\*\*5% bij het sporadisch voorkomende syndroom van Beckwith-Wiedemann. Bij familiale vormen vindt men bij 40% een mutatie terug.

er een conservatieve aanpak toegepast met steunzolen (24). Indien het voorspelde definitieve lengteverschil groter is, kan een chirurgische aanpak overwogen worden. Bij een voorspelde discrepantie tussen twee en vijf centimeter gaat men over tot een epifysiodese. Hierbij legt men de groei in het langste lidmaat gedurende enige tijd stil door middel van een schroef door de groeischijf. Indien men maar aan één zijde van het gewricht een schroef plaatst, spreekt men van een „hemi-epifysiodese”, waarbij men ook hoekafwijkingen kan corrigeren. Indien het voorspelde lengteverschil groter is dan vijf centimeter, gaat men over tot een verlenging van het kortste been. Hiervoor kan men een monolaterale externe fixator gebruiken of de complexere circulaire toestellen. Een monolaterale fixator kan worden gebruikt ter hoogte van de humerus of de femur, waar de grotere hoeveelheid weke delen een belemmering zou vormen voor een circulaire fixator. Het voordeel van een circulaire fixator, zoals het Taylor Spatial Frame, is dat deze ook rotatoire afwijkingen kan corrigeren.

Macroglossie is een van de meest voorkomende bevindingen bij patiënten met het syndroom van Beckwith-Wiedemann. De incidentie hiervan bedraagt ongeveer 82% (25). Chirurgisch ingrijpen is aangewezen in een minderheid van de gevallen indien de macroglossie dermate uitgesproken is dat er functionele problemen optreden, zoals ademhalings-, slik- of spraakproblemen. Een operatie kan ook overwogen worden indien de grote tong een impact heeft op de groei van het gehemelte, met onder meer een open beet of om esthetische redenen. Diverse chirurgische technieken werden beschreven om een vermindering van het tongvolume te bekomen (26). De meerderheid van de toegepaste procedures gebruikt een incisie op de middenlijn om zo enerzijds een symmetrische tong te bekomen en anderzijds de neurovasculaire bundels te sparen.

Nefrocalcinose treedt op bij 22% van de patiënten met het syndroom van Beckwith-Wiedemann (27). Dit wordt veroorzaakt door hypercalciurie. Een jaarlijkse echografie boven de leeftijd van acht jaar wordt aangeraden om nefrocalcinose op te sporen bij deze patiënten, alsook een (twee)jaarlijkse bepaling van de urinaire calciumexcretie.

## Besluit

Hemihyperplasie is een aandoening die niet zo vaak voorkomt, maar wel belangrijke klinische gevolgen

heeft. Een snelle opsporing is bijgevolg aangewezen. Een screeningsprotocol met behulp van herhaalde abdominale echografieën en alfafoetoproteïnebepalingen wordt aangeraden gezien het verhoogde risico op wilmstumoren en hepatoblastomen. Een subtypering van het onderliggende genetische defect zou in de toekomst kunnen bijdragen tot een nauwkeuriger beeld van het individuele tumorrisico. Verschillende symptomatische behandelingen zijn mogelijk, afhankelijk van de ernst en de aanwezigheid van geassocieerde symptomen.

## Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

### Abstract

#### Hemihyperplasia: case report and literature review

Hemihyperplasia is a rare condition presenting as part of a syndrome or as an isolated finding. Most frequently, it is associated with the Beckwith-Wiedemann syndrome. Hemihyperplasia is characterized by an increase in the number of cells in a unilateral part of the body or one extremity. Patients with hemihyperplasia have an increased risk of developing tumors during childhood, such as a Wilms tumor or a hepatoblastoma.

In this manuscript, the medical history of a four-month-old child with hemihyperplasia is described. An overview of the literature is presented and the causes, consequences, treatment options and value of a systematic tumor screening are discussed.

## Literatuur

1. LEUNG AK, FONG JH, LEONG AG. Hemihypertrophy. *J R Soc Promot Health* 2002; 122: 24-27.
2. HOYME HE, SEAVER LH, JONES KL, PROCOPIO F, CROOKS W, FEINGOLD M. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 274-278.
3. BALLOCK RT, WIESNER GL, MYERS MT, THOMPSON GH. Hemihypertrophy. Concepts and controversies. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1731-1738.
4. JONES SM, RAHMAN RS, BOURGEOIS DJ 3rd, STEELE RW, HALAT S. Hemihyperplasia in a 4-month-old. *Clin Pediatr* 2011; 50: 367-371.

5. COHEN MM JR. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological and ethiopathogenetic perspectives. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 287-304.
6. WEKSBERG R, SCHUMAN C, BECKWITH JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 8-14.
7. WILLIAMS VC, LUCAS J, BABCOCK MA, GUTMANN DH, KORF B, MARIA BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009; 123: 124-133.
8. BERRY SA, PETERSON C, MIZE W, et al. Klippel-Trénaunay syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 79: 319-326.
9. BIESECKER LG, HAPPLE R, MULLIKEN JB, et al. Proteus syndrome: diagnostic criteria, differential diagnosis, and patient evaluation. *Am J Med Genet* 1999; 84: 389-395.
10. LINDHURST MJ, SAPP JC, TEER JK, et al. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 611-619.
11. EGGERMANN T. Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes: opposite (epi)mutations in 11p15 result in opposite clinical pictures. *Horm Res* 2009; 71 Suppl 2: 30-35.
12. NETCHINE I, ROSSIGNOL S, DUFOURG MN, et al. 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3148-3154.
13. COOPER WN, LUHARIA A, EVANS GA, et al. Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1025-1032.
14. BLIEK J, MAAS S, ALDERS M, MERKS JH, MANNENS M. Epigenotype, phenotype, and tumors in patients with isolated hemihyperplasia. *J Pediatr* 2008; 153: 95-100.
15. TAN TY, AMOR DJ. Tumour surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome and hemihyperplasia: a critical review of the evidence and suggested guidelines for local practice. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 486-490.
16. CLERICUZIO CL, MARTIN RA. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genet Med* 2009; 11: 220-222.
17. SHAH KJ. Beckwith-Wiedemann syndrome: role of ultrasound in its management. *Clin Radiol* 1983; 34: 313-319.
18. METZGER ML, DOME JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005; 10: 815-826.
19. CHOYKE PL, SIEGEL MJ, CRAFT AW, GREEN DM, DEBAUN MR. Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 196-200.
20. CLERICUZIO CL, CHEN E, MCNEIL DE, et al. Serum alpha-fetoprotein screening for hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or isolated hemihyperplasia. *J Pediatr* 2003; 143: 270-272.
21. DEMPSEY-ROBERTSON M, WILKES D, STALL A, BUSH P. Incidence of abdominal tumors in syndromic and idiopathic hemihypertrophy/isolated hemihyperplasia. *J Pediatr Orthop* 2012; 32: 322-326.
22. KUNDU RV, FRIEDEN IJ. Presence of vascular anomalies with congenital hemihypertrophy and Wilms tumor: an evidence-based evaluation. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 199-206.
23. RUMP P, ZEEGERS MP, VAN ESSEN AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome: a review and meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2005; 136: 95-104.
24. FRIEND L, WIDMANN RF. Advances in management of limb length discrepancy and lower limb deformity. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 46-51.
25. SOTELO-AVILA C, GONZALEZ-CRUSSI F, FOWLER JW. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: their oncogenic potential. *J Pediatr* 1980; 96: 47-50.
26. KADOUCHE DJ, MAAS SM, DUBOIS L, VAN DER HORST CM. Surgical treatment of macroglossia in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome: a 20-year experience and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 300-308.
27. GOLDMAN M, SHUMAN C, WEKSBERG R, ROSENBLUM ND. Hypercalciuria in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 2003; 142: 206-208.