doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2502010

病例报告

Beckwith-Wiedemann综合征伴节细胞神经母细胞瘤1例

斜金法　冯慈垣　徐彬　叶菁菁

（浙江大学医学院附属儿童医院新生儿外科，浙江杭州　310052）

［摘要］男性患儿，10月龄，因发现右侧腹股沟可复性肿物及阴囊空虚10个月为择期手术入院。术前超声检查发现右侧肾上腺肿块，术后病理诊断为节细胞神经母细胞瘤。患儿的特征性临床表现有脐膨出、前额火焰状红斑、双耳垂褶皱、胚胎性肿瘤等。二代测序发现*CDKN1C*（chr11：2905365）基因杂合突变，确诊为Beckwith-Wiedemann综合征。该病早期诊断、规范化管理与肿瘤监测对患儿的预后有重要意义。超声检查可以早期发现肿瘤，为临床是否需要干预提供决策依据。［中国当代儿科杂志，2025，27（8）：1022-1026］

［关键词］Beckwith-Wiedemann综合征；节细胞神经母细胞瘤；儿童

Beckwith-Wiedemann syndrome with ganglioneuroblastoma: a case report

TOU Jin-Fa, FENG Ci-Yuan, XU Bin, YE Jing-Jing. Department of Neonatal Surgery, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China (Email: toujinfa@zju.edu.cn)

Abstract: This paper reports the case of a 10-month-old male infant with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) who presented with a reducible right inguinal mass and an empty scrotum for 10 months and was admitted for elective surgery. Preoperative ultrasonography revealed a right adrenal mass, which was pathologically diagnosed as ganglioneuroblastoma (GNB) after surgical excision. The patient exhibited characteristic features of BWS, including omphalocele, flame-shaped nevus on the forehead, bilateral earlobe creases, and embryonal tumor. Next-generation sequencing identified a heterozygous mutation in the *CDKN1C* gene (chr11:2905365), confirming the diagnosis of BWS. Early diagnosis, standardized management, and tumor surveillance are crucial for improving prognosis in children with BWS. Ultrasonography enables early detection of tumors and informs clinical decision-making regarding intervention.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(8): 1022-1026]

Key words: Beckwith-Wiedemann syndrome; Ganglioneuroblastoma; Child

患儿，男，10个月，因发现右侧腹股沟可复性肿物及阴囊空虚10个月入院，既往临床诊断考虑Beckwith-Wiedemann综合征（Beckwith-Wiedemann syndrome, BWS）。患儿系试管婴儿，胎儿期超声检查曾提示脐膨出，母孕期行羊膜腔穿刺抽取羊水，针对染色体11p15.5相关区域行多重连接依赖性探针扩增技术检测，未检出相关变异。患儿为第2胎第2产，双胎之小，胎龄35^{+3}周早产，出生体重2 700 g，出生情况良好。患儿新生儿期因先天性巨大脐膨出（图1A），在我院住院行手术治疗。术前超声检查提示房间隔缺损（继发孔直径1.7 mm）、左肾双肾盂伴肾盂分离、双侧腹股沟斜疝、双侧隐睾、左侧睾丸偏大。予以脐膨出修复术后出院。出院后定期随访，术后伤口恢复好，肾盂分离情况好转，房间隔缺损于8个月大时自愈。由于斜疝反复发作，双侧睾丸始终未下降入阴囊，此次择期行腹股沟斜疝与隐睾手术。

［收稿日期］2025-02-05；［接受日期］2025-06-16

［作者简介］斜金法，男，博士，主任医师。Email：toujinfa@zju.edu.cn。



图1　患儿特征性BWS临床表现　A：脐膨出；B：前额火焰状红斑；C：耳垂褶皱。

本次入院后体格检查：一般情况好，心肺听诊无异常；腹正中见手术瘢痕，愈合良好；前额见火焰纹，耳垂见褶皱（图1B、C）；右侧腹股沟区触及可复性肿物，双侧阴囊空虚。术前经腹超声检查发现右侧肾上腺区一低回声包块，大小为3.1 cm × 2.5 cm × 2.3 cm，边界尚清，内回声欠均匀，内见多发钙化斑。超声考虑为节细胞神经母细胞瘤（ganglioneuroblastoma, GNB）（图2A~C）。进一步行计算机断层扫描提示右侧肾上腺区域团块状混杂密度影，范围约6.8 mm × 32.2 mm × 17.0 mm，病灶内散在斑片状高密度影（图2D~F）；磁共振成像提示右侧肾上腺区见团块状混杂信号，以等T1长T2信号为著，可见双低信号，边界清楚，大小约15.1 mm × 30.7 mm × 25.5 mm（图2G~I）。实验室检查：雄烯二酮<0.3 ng/mol（参考值：0.6~3.1 ng/mL），黄体生成素0.45 IU/L（参考值：<0.32 IU/L），泌乳素水平665.6 mIU/L（参考值：72.6~407.4 mIU/L）；腺苷酸脱氢酶、肌酸激酶、脂肪酶稍高；甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原199、神经元特异性烯醇化酶、人绒毛膜促性腺激素、17α羟基酮测定、血儿茶酚胺测定、双氢睾酮均正常。

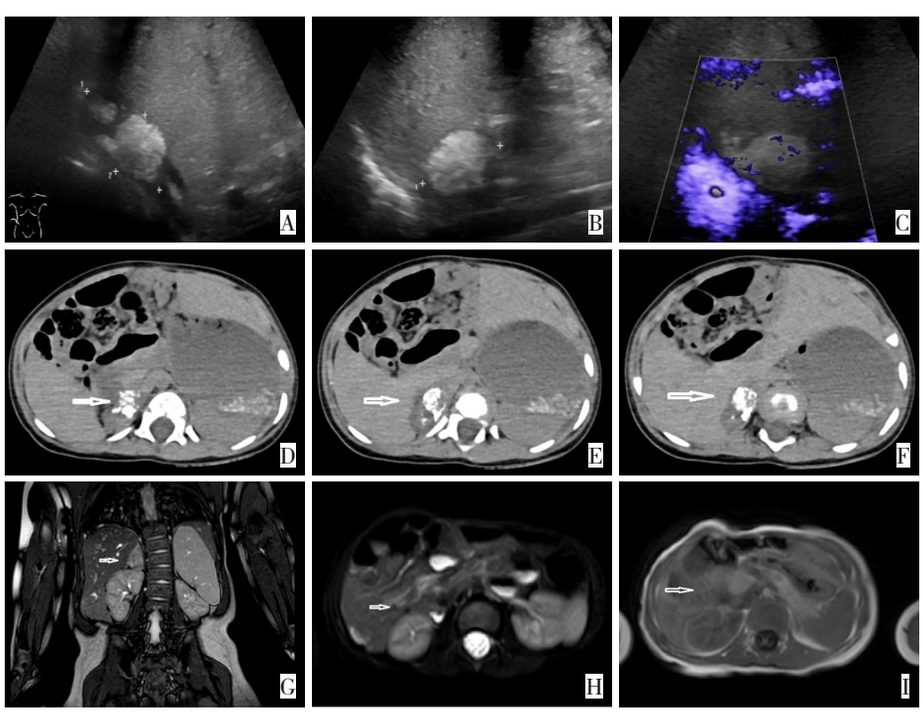


图2　右肾上腺肿块影像学检查图像　A~C：超声检查右肾上腺区低回声包块；D~F：全腹部计算机断层扫描，右侧肾上腺区域可见团块状混杂密度影；G~I：腹部磁共振成像平扫，右侧肾上腺区见团块状混杂信号。箭头所示为病灶处。

经多学科诊疗讨论认为：患儿存在右侧肾上腺肿物、斜疝、隐睾，均具有手术指征；其临床表现符合BWS临床诊断标准，需行基因检测验证。术中开腹切除右侧腹膜后肿瘤、部分右侧肾上腺，

清扫腹膜后淋巴结，同时予双侧腹股沟斜疝疝囊高位结扎、双侧隐睾下降固定。术后恢复良好。送检右肾上腺肿物（图3A），病理诊断：（右肾上腺）GNB（结节型，结节内为分化型，低核分裂指数）（图3B）。组织学分析显示，肿瘤中施万基质丰富，分化型神经母细胞瘤细胞呈结节状分布，伴有神经毡结构。此外，观察到纤维组织增生、玻璃样变、局部含铁血黄素沉着，以及散在钙化。周围可见肾上腺组织。免疫组化染色结果显示多种标志物的表达情况，包括CgA阳性、CD56阳性、Phox2b阳性、ATRX阳性，以及Ki-67在热点区域约20%的阳性率，这些结果支持肿瘤的神经源性特征。

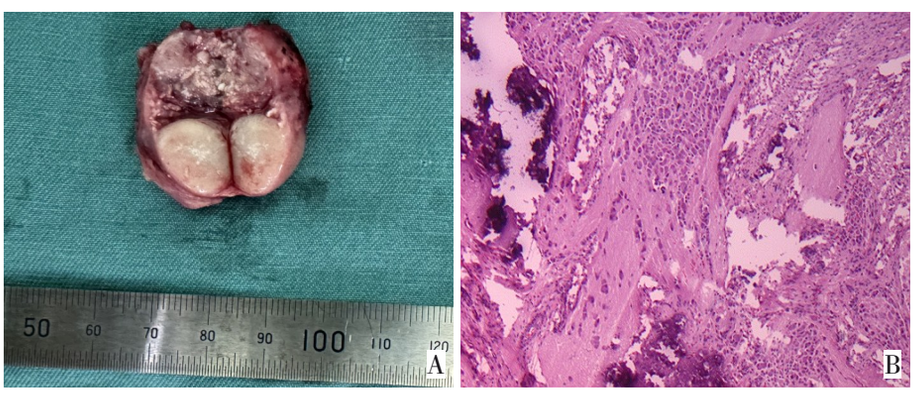


图3　右肾上腺肿物　A：右肾上腺肿物标本一枚，大小约3.5 cm×2.5 cm×1.5 cm，周围见肾上腺组织；B：肿瘤组织的显微镜下视图，采用苏木精-伊红染色（×200）。肿瘤中施旺氏基质丰富，分化型神经母细胞瘤细胞呈结节状分布，伴有神经毡结构。此外，观察到纤维组织增生、玻璃样变、局部含铁血黄素沉着以及散在钙化。

患儿及其双亲外周血行二代基因组测序，结果示*CDKN1C*（chr11：290 5365）杂合突变（新发变异）。根据美国医学遗传学和基因组学学会指南标准[1]进行致病性分析：（1）该突变为杂合移码突变，致使编码蛋白的序列阅读框发生改变，并在下游产生提前终止密码子，这一变化使得CDKN1C蛋白合成提前终止，生成截短蛋白或者被降解，进而丧失其作为细胞周期抑制剂的功能[2-3]。鉴于*CDKN1C*是11p15.5区域的关键印记基因，其功能缺失已被明确为BWS的致病机制（PVS1）。（2）在散发性BWS病例中，*CDKN1C*突变所占比例为5%，新发突变是导致散发病例的重要因素[2-3]。患儿的父母均未检测到该变异，通过亲权验证证实此变异为新发突变，且无相关家族史（PS2）。（3）在ESP数据库、千人数据库、ExAC数据库等正常对照人群数据中，均未发现该变异（PM2_supporting）。综上所述，该变异属于致病性变异，患儿被诊断为因*CDKN1C*基因杂合变异引发的BWS。

讨论：BWS是一种与染色体11p15.5区域印迹基因簇表达异常相关的罕见病，主要表现有巨舌、腹壁缺损、偏侧增生等，次要表现有额面部火焰状红斑、耳褶皱及切迹、低血糖等，BWS患者儿童早期罹患胚胎性肿瘤的风险增加[2-3]。

临床表现是BWS诊断的重要依据[2-3]。BWS主要特征（每个特征2分）：巨舌症、脐膨出、侧向生长过快、多灶性和/或双侧Wilms瘤或肾母细胞瘤病、高胰岛素血症（持续时间超过1周并需要加强治疗）、病理发现（肾上腺皮质细胞增大，胎盘间充质发育不良或胰岛细胞腺瘤病）。辅助特征（每个特征1分）：出生体重超过平均值2个标准差、面部特征性火焰纹、羊水过多和/或胎盘过大、耳褶皱和/或耳小孔、暂时性低血糖（持续时间少于1周）、典型的BWS肿瘤（神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、单侧Wilms瘤、肝母细胞瘤、肾上腺皮质癌或嗜铬细胞瘤）、肾大和/或肝大、脐疝和/或腹直肌分离。对于经典BWS的临床诊断，患者需要的分数为≥4。得分≥2（包括得分≥4的经典BWS）的患者应进行基因检测，以调查和诊断BWS。得分<2的患者不符合基因检测标准。得分≥2且基因检测阴性的患者应考虑其他诊断和/或转诊至BWS专家进行进一步评估。

本文患儿出生时符合一项主要表现（脐膨出）、两项次要表现（火焰状红斑、耳褶皱及切迹），按照评分系统标准[2-3]，总评分4分，可临床诊断为BWS。故为患儿制定了标准化治疗管理方

案并进行了全面系统评估：针对患儿房间隔缺损、脐膨出、左肾双肾盂、隐睾及腹股沟斜疝，安排多专科转诊治疗；建议患儿每3个月进行超声检查，对潜在肿瘤病变进行监测和管理[2-3]。

患儿肾脏异常表现为左肾双肾盂伴肾盂分离，这可能与11p15.5单亲二倍体相关[3]。有研究认为BWS男性患者成年后生育能力低下可能与隐睾有关[3-4]。对隐睾行早期治疗不仅可改善生育功能与激素分泌水平，更能有效降低睾丸肿瘤的发生风险[4]。

患儿为试管婴儿，多项研究表明辅助生殖技术和BWS具有相关性[2]。需要注意的是，虽然患儿的产前基因检测结果为阴性，但是由于*CDKN1C*基因突变（多重连接依赖性探针扩增技术可以检测*CDKN1C*基因的大片段缺失或重复，但不能检测点突变或小片段插入/缺失[5]）、体细胞镶嵌现象、其他疾病、检测方法的局限性（如羊水穿刺误差）等原因，甲基化检测阴性结果并不能排除BWS诊断，而是有进一步检测的必要性[2-3]。出于经济成本考虑，对患儿采取优先定期超声检查（相对廉价、无创）、必要时进行基因检测的管理方案（表1）。患儿随访至10月龄时经超声检查发现右侧肾上腺占位，考虑GNB。我们在肿瘤切除后病理组织送检，二代基因组测序报告显示*CDKN1C*基因（chr11：290 5365）存在杂合突变。*CDKN1C*基因位于11p15.5区域，是BWS的关键候选基因之一，携带*CDKN1C*突变的患者通常有较高的神经母细胞瘤发病风险[2-3]。

表1　不同基因型BWS患者肿瘤风险及监测建议[3]

基因型	分子机制	总体风险及肿瘤类型和风险（患者百分比%）	监测建议
IC2 LOM	11p15.5区域印记控制区2杂合性甲基化丢失，破坏基因印记调控，致基因表达异常，增加肿瘤易感性	总体风险（2.6）；肝母细胞瘤（0.7）、横纹肌肉瘤（0.5）、神经母细胞瘤（0.5）、甲状腺癌（0.3）、Wilms瘤（0.2）、黑色素瘤（0.1）	不推荐常规监测；根据症状/体征或家长关注进行临床评估和腹部超声检查
IC1 GOM	11p15.5区域印记控制区1获得性甲基化，干扰H19/IGF2印记域调控，打破基因表达平衡，升高胚胎性肿瘤风险	总体风险（28.1）；Wilms瘤（24）、神经母细胞瘤（0.7）、胰腺母细胞瘤（0.7）	腹部超声检查，每3个月一次，直至7岁
upd（11）pat	11号染色体父源单亲二体，因两条11号染色体均源自父本，使父源印记基因双剂量表达、母源印记基因表达受抑，引发印记紊乱	总体风险（16）；Wilms瘤（7.9）、肝母细胞瘤（3.5）、神经母细胞瘤（1.4）、肾上腺皮质癌（1.1）、嗜铬细胞瘤（0.8）、淋巴母细胞性白血病（0.5）、胰腺母细胞瘤（0.3）、血管母细胞瘤（0.3）、横纹肌肉瘤（0.3）	腹部超声检查，每3个月一次，直至7岁
*CDKN1C*基因突变	CDKN1C基因（11p15.5关键印记基因）功能缺失性突变，其编码的p57KIP2蛋白功能异常，无法有效调控细胞周期，增加肿瘤发生风险	总体风险（6.9）；Wilms瘤（1.4）、神经母细胞瘤（4.2）、急性淋巴细胞性白血病（1.4）	腹部超声检查，每3个月一次，直至7岁
经典BWS且分子检测阴性	未检出明确致病突变，但存在11p15.5区域印记调控异常（如甲基化、染色质构象异常等），分子机制待明确	总体风险（6.2）；Wilms瘤（4.1）、神经母细胞瘤（0.6）、肝母细胞瘤（0.3）、横纹肌肉瘤（0.3）、肾上腺皮质癌（0.3）	腹部超声检查，每3个月一次，直至7岁

注：［BWS］Beckwith-Wiedemann综合征。总体风险及肿瘤类型和风险列出了患者可能发生的肿瘤类型及其相应的风险百分比。

GNB是一种罕见的中等恶性程度的神经内分泌肿瘤[6]，通常发生在婴幼儿和儿童中，好发于肾上腺、腹膜后、纵隔、盆腔等部位的交感神经系统的胚胎残留组织中，症状可能包括腹部肿块、疼痛、高血压（由于肿瘤分泌儿茶酚胺）、代谢紊乱等，治疗方法以手术切除为主[6]。本病例中，GNB发现时患儿年龄小于12个月，肿瘤直径小于5 cm且完全切除，评估为低危[7]。病理检查显示右肾上腺GNB为结节型，结节内细胞分化良好，核分裂指数低，提示肿瘤细胞成熟度高、增殖缓慢，复发和转移风险低，生物学行为温和，恶性程度较低，因此在手术切除后采取定期随访的策略[7-8]。

GNB的超声表现特征包括形态呈类圆形或椭圆形，边界清晰，有高回声包膜，内部回声大多为低回声或不均匀回声，部分可见高回声结节或

呈多结节融合状，大多可见小斑点或片状钙化，部分可见粗大钙化，肿瘤常压迫周围脏器[9-11]。这些特征有助于在超声检查中初步诊断GNB，但最终诊断通常需要结合其他影像学检查和病理学检查[6-7]。超声检查的优势为无创、便捷、无辐射，适合儿童反复检查，可实时观察肿瘤形态、内部结构、血供及与周围组织的关系，诊断准确率高且与病理诊断一致性良好，是GNB筛查和随访的首选影像学方法[9]。

超声检查在BWS患者的治疗管理中具有多方面的重要作用。产前超声检查可以发现脐膨出、巨舌、内脏肥大等特征性表现，提示BWS的可能性；腹部超声检查是BWS患者肿瘤筛查的重要手段，可以帮助早期发现肿瘤；此外，超声检查可评估心脏、泌尿生殖器官、甲状腺等器官的结构和功能，评估手术效果和监测复发等[2-3]。通过定期的超声检查，可及时发现和处理BWS相关的多种并发症，提高患者的生存率与生活质量[3]。

目前国内BWS相关个案报道较少，本例是国内报道的首例BWS伴GNB患儿。本文在参阅国内外现有文献的基础上，总结该患者的诊断、随访以及治疗资料，进而探讨BWS的诊断、规范化管理与肿瘤监测，以提高儿科医生以及超声科医生对BWS的认识。

作者贡献声明：斜金法负责文章的构思、设计与修改；冯慈垣负责数据收集、整理和论文撰写；徐彬负责数据收集、分析和文章修改；叶菁菁负责对文章的知识性内容作批评性审阅。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[2] Wang KH, Kupa J, Duffy KA, et al. Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome[J]. Front Pediatr, 2020, 7: 562. PMID: 32039119. PMCID: PMC6990127. DOI: 10.3389/fped.2019.00562.

[3] Brioude F, Kalish JM, Mussa A, et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(4): 229-249. PMID: 29377879. PMCID: PMC6022848. DOI: 10.1038/nrendo.2017.166.

[4] Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, et al. Risk factors for cryptorchidism[J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(9): 534-548. PMID: 28654092. PMCID: PMC5815831. DOI: 10.1038/nrurol.2017.90.

[5] Stuppia L, Antonucci I, Palka G, et al. Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(3): 3245-3276. PMID: 22489151. PMCID: PMC3317712. DOI: 10.3390/ijms13033245.

[6] Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al. Revision of the international neuroblastoma pathology classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular[J]. Cancer, 2003, 98(10): 2274-2281. PMID: 14601099. DOI: 10.1002/cncr.11773.

[7] Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, et al. Revised neuroblastoma risk classification system: a report from the Children's Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(29): 3229-3241. PMID: 34319759. PMCID: PMC8500606. DOI: 10.1200/JCO.21.00278.

[8] 中国抗癌协会小儿肿瘤专业委员会, 中华医学会小儿外科学分会肿瘤学组. 儿童神经母细胞瘤诊疗专家共识CCCG-NB-2021方案[J]. 中华小儿外科杂志, 2022, 43(7): 588-598. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20211227-00638.

[9] 张遇乐, 王娜. 超声对小儿神经母细胞瘤的诊断价值分析[J]. 中华生物医学工程杂志, 2020, 26(6): 494-497. DOI: 10.3760/cma.j.cn115668-20200716-00190.

[10] 冯蔚, 王峥嵘, 苏英姿, 等. 儿童神经母细胞性肿瘤超声特征分析[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(11): 969-976. DOI: 10.3760/cma.j.cn131148-20200617-00505.

[11] 贺爽, 汪朝霞, 唐毅, 等. 临床资料及超声表现鉴别诊断儿童腹膜后混杂型与结节型节细胞神经母细胞瘤[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(11): 1679-1683. DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2023.11.018.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）