

Sindrom Beckwith-Wiedemann dengan Trias Klinis Klasik pada Bayi: Sebuah Laporan Kasus

Yogi Arvendo Pratama¹, Ismi Citra Ismail²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) merupakan kelainan pertumbuhan berlebih kongenital langka dan gangguan genetik imprinting akibat disregulasi kromosom 11p15.5. Kelainan ini meningkatkan risiko tumor embrional, sehingga diagnosis dini sangat krusial. Laporan kasus ini bertujuan menyajikan penegakan diagnosis klinis BWS berdasarkan sistem skor konsensus internasional pada seorang bayi dengan trias klinis klasik. Bayi laki-laki berusia 2 bulan 14 hari dirawat dengan lidah besar, dan riwayat omfalokel sejak lahir. Pasien lahir secara seksio sesarea pada usia kehamilan 37 minggu dengan berat lahir 3.800 gram (> persentil 90 kurva Lubchenco). Omfalokel dilaporkan menutup spontan pada usia 1 bulan. Pasien sempat mengalami hipoglikemia neonatal pasca-perawatan NICU yang membutuhkan infus glukosa. Pemeriksaan fisik menunjukkan makroglosia, hemangioma kulit kepala, dan hemihiperplasia ekstremitas atas kanan. Pemeriksaan laboratorium berupa kadar alpha-fetoprotein (AFP) berada dalam batas normal sesuai usia (587,98 ng/mL) Nilai Rujukan 10-1359 ng/mL, sedangkan pada pemeriksaan ekokardiografi didapatkan adanya atrial septal defect (ASD) kecil. Berdasarkan konsensus internasional BWS tahun 2018, akumulasi temuan klinis pasien didapatkan skor 8, yang mengonfirmasi diagnosis klinis *Classic* BWS. Diagnosis klinis BWS pada pasien ini dapat ditegakkan dengan kuat menggunakan sistem skoring meskipun pemeriksaan genetik molekuler belum tersedia atau belum dilakukan. Karena adanya risiko tinggi keganasan sel embrional, penatalaksanaan jangka panjang wajib melibatkan protokol surveilans tumor berkala yang ketat melalui pemeriksaan ultrasonografi abdomen dan pemantauan serum AFP setiap 3 bulan, serta tata laksana suportif multidisiplin untuk mengoptimalkan tumbuh kembang anak.

Kata kunci: Alpha-fetoprotein, atrial septal defect, hemihiperplasia, makroglosia, omfalokel, sindrom Beckwith-Wiedemann.

Beckwith-Wiedemann Syndrome with Classic Clinical Triad in An Infant: A Case Report

Abstract

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is a rare congenital overgrowth disorder and genetic imprinting disorder caused by dysregulation of chromosome 11p15.5. This disorder increases the risk of embryonal tumors, making early diagnosis crucial. This case report aims to present the clinical diagnosis of BWS based on the international consensus scoring system in an infant with a classic clinical triad. A 2-month-14-day-old male infant was admitted with a large tongue and a history of omphalocele since birth. The patient was born via cesarean section at 37 weeks of gestation with a birth weight of 3,800 grams (>90th percentile on the Lubchenco curve). The omphalocele was reported to have closed spontaneously at 1 month of age. The patient had experienced neonatal hypoglycemia following NICU care, which required glucose infusion. Physical examination revealed macroglossia, a scalp hemangioma, and right upper extremity hemihyperplasia. Laboratory examination showed an alpha-fetoprotein (AFP) level within the normal range for age (587.98 ng/mL; reference range 10–1,359 ng/mL), while echocardiography detected a small atrial septal defect (ASD). Based on the 2018 international consensus, the cumulative clinical findings yielded a score of 8, confirming a clinical diagnosis of *Classic* BWS. The clinical diagnosis of BWS in this patient could be strongly established using the scoring system, even though molecular genetic testing was not available or had not been performed. Given the high risk of embryonal malignancy, long-term management must include a rigorous periodic tumor surveillance protocol comprising abdominal ultrasonography and serum AFP monitoring every 3 months, along with multidisciplinary supportive care to optimize the child's growth and development.

Keywords: Alpha-fetoprotein, atrial septal defect, hemihyperplasia, macroglossia, omphalocele, Beckwith-Wiedemann syndrome.

Korespondensi: Yogi Arvendo Pratama, alamat Jl. Pangeran Tirtayasa, Sukabumi, Bandar Lampung, HP 082373730133, e-mail yogi.arvendo@gmail.com

Pendahuluan

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), merupakan kelainan pertumbuhan berlebih (*overgrowth*) dan predisposisi keganasan, yang pertama kali dilaporkan oleh John Bruce Beckwith dan Hans-Rudolf Wiedemann pada

tahun 1963. Prevalensi sindrom ini diperkirakan 1 per 14.000 kelahiran hidup.¹

Pada prinsipnya, BWS disebabkan oleh gangguan ekspresi gen pertumbuhan pada kromosom 11p15 yang melibatkan dua pusat *imprinting* utama, yaitu IC1 dan IC2. *Loss of methylation* pada IC2 menyebabkan supresi

CDKN1C, sedangkan *gain of methylation* pada IC1 mengakibatkan overekspresi IGF2, keduanya memicu terjadinya pertumbuhan berlebihan (*overgrowth*), sehingga pasien yang mengalami BWS menunjukkan spektrum manifestasi klinis yang luas dan bervariasi.^{2, 3}

Manifestasi klinis BWS dibagi menjadi gambaran kardinal meliputi makroglosia, omfalokel, hemihipertrofi, tumor Wilms multifokal dan/atau bilateral atau nefroblastomatosis, serta hiperinsulinisme. Sementara itu, gambaran sugestif meliputi besar masa kehamilan (berat lahir >2 SD di atas rata-rata), nevus simplex fasialis, polihidramnion, plasentomegali, lipatan atau lekukan telinga, hipoglikemia transien, nefromegali, hepatomegali, hernia umbilikalis, diastasis rekti, serta tumor seperti neuroblastoma, rhabdomyosarkoma, tumor Wilms unilateral, hepatoblastoma, karsinoma adrenokortikal, dan feokromositoma.^{3, 4}

Diagnosis klinis BWS dapat ditegakkan menggunakan sistem skor internasional, dimana pasien dengan skor ≥ 4 memenuhi kriteria diagnosis klinis meskipun tanpa konfirmasi tes genetik molekuler.⁵ Meskipun demikian, laporan kasus yang menampilkan kombinasi trias klinis klasik BWS (makroglosia, omfalokel, dan hemihiperplasia ekstremitas) disertai gambaran sugestif berupa hemangioma dan riwayat hipoglikemia neonatal, yang seluruhnya ditegakkan diagnosis secara klinis melalui sistem skoring konsensus tanpa pemeriksaan genetik molekuler, masih jarang dilaporkan. Oleh karena itu, laporan kasus ini bertujuan untuk menyajikan sebuah kasus BWS pada bayi laki-laki berusia 2

bulan dengan kombinasi gambaran kardinal dan sugestif, guna menekankan nilai praktis sistem skoring konsensus internasional dalam menegakkan diagnosis BWS secara dini, khususnya pada fasilitas kesehatan dengan keterbatasan akses pemeriksaan genetik molekuler.

Kasus

Pasien bayi laki-laki berusia 2 bulan 14 hari, dirawat di RS Abdoel Moeloek yang merupakan rujukan dari RS Mitra Mulia dengan keluhan utama lidah besar, omfalokel, dan leher pendek sejak lahir. Pasien lahir pada usia kehamilan 37 minggu melalui seksio sesarea atas indikasi janin dengan omfalokel.

Berat badan lahir 3800 gram dan panjang badan lahir 47 cm. Sejak lahir pasien tampak memiliki lidah besar dan defek dinding perut berupa omfalokel, sehingga pasien dirawat di NICU selama 17 hari pasca lahir untuk perawatan omfalokel. Omfalokel menutup spontan pada usia 1 bulan.

Setelah pulang dari perawatan NICU, pada hari ke-2 di rumah, pasien tidak mau menyusu, tampak lemas, dan kulit berwarna kebiruan. Pasien kemudian dibawa kembali ke rumah sakit dan diketahui mengalami hipoglikemia serta hiperbilirubinemia, sehingga pasien dirawat selama 5 hari di RS, mendapat infus glukosa dan dilakukan fototerapi. Sejak bayi, pasien memiliki riwayat sulit menyusu hingga usia sekitar 1 bulan, namun saat ini pasien sudah dapat menyusu dengan baik. Orang tua mengeluhkan pasien sering ngorok saat tidur. Riwayat mudah tersedak, dan sesak napas disangkal.

Pasien merupakan anak kedua dari dua bersaudara. Selama kehamilan, ibu melakukan pemeriksaan antenatal secara rutin, pada pemeriksaan antenatal ditemukan kelainan janin berupa omfalokel. Riwayat diabetes gestasional, hipertensi, infeksi, perdarahan, maupun konsumsi obat-obatan tertentu selama kehamilan disangkal. Pasien lahir melalui seksio sesarea pada usia kehamilan 37 minggu atas indikasi omfalokel, dengan berat badan lahir 3.800 gram dan panjang badan lahir 47 cm, status pertumbuhan neonatus berdasarkan kurva Lubchenco > persentil 90 (Besar Masa Kehamilan); saat lahir menangis kuat, berwarna kemerahan, dan bergerak aktif dengan APGAR skor 9/10. Riwayat imunisasi dasar lengkap sesuai usia. Riwayat nutrisi: susu formula dari hari ke-0 hingga ke-4, ASI eksklusif dari hari ke-4 hingga usia 1 bulan, dan kombinasi susu formula dengan ASI dari usia 1 bulan hingga saat ini. Tidak terdapat riwayat kelainan serupa dalam keluarga.

Pada pemeriksaan fisik, keadaan umum tampak sakit ringan. Tanda vital dalam batas normal: laju jantung 142 kali/menit, laju napas 35 kali/menit, suhu 36,6°C, dan saturasi oksigen 97% RA. Berat badan 4,5 kg dan panjang badan 57 cm. Penilaian status gizi menggunakan kurva pertumbuhan WHO menunjukkan BB/U OSD s/d +2SD (Berat Badan Normal), PB/U 2SD s/d +3 SD (Panjang Badan Normal), BB/PB -2SD s/d +1SD (Gizi Baik), LIKA/U -1SD (Normosefali).

Pada pemeriksaan kepala ditemukan normosefali, dan terdapat hemangioma pada kulit kepala. Pemeriksaan mata dalam batas normal. Telinga dalam batas normal. Pada pemeriksaan mulut ditemukan makroglosia, dagu kecil, bibir dalam, sianosis (-). Leher tampak pendek tanpa pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan thoraks dalam batas normal, suara napas vesikuler, tidak terdapat ronki maupun wheezing, bunyi jantung I dan II reguler tanpa murmur. Pada pemeriksaan abdomen, umbilikus tampak menonjol tanpa distensi, bising usus positif, timpani, dan tidak terdapat organomegali. Tampak asimetri pada ekstremitas, dengan anggota tubuh atas sisi kanan tampak lebih besar dibandingkan sisi kiri, LILA kanan 12,8 cm, LILA kiri 12,1 cm. Akral hangat, CRT kurang dari 2 detik, dan tidak terdapat edema pada keempat ekstremitas.



Gambar 1. (a) makroglosia, (b) bibir dalam, (c) dagu kecil, (d) leher pendek



Gambar 2. (a) omfalokel, (b) hemihipertrofi



Gambar 3. hemangioma

Pemeriksaan penunjang darah lengkap didapatkan hemoglobin 9,3 g/dL, hematokrit 30,0%, eritrosit 3,42 juta/ μ L, MCV 87,7 fL, MCH 27,2 pg, dan MCHC 31,0 g/dL, leukosit 11,63

ribu/ μ L, trombosit 680 ribu/ μ L dan LED 11 mm/jam, kesan: Anemia Normositik Normokrom. Pemeriksaan kimia klinik menunjukkan ureum 12 mg/dL dan kreatinin 0,21 mg/dL, kesan fungsi ginjal dalam batas normal. Pemeriksaan fungsi tiroid menunjukkan FT4 1,33 ng/dL dan TSHs 4,26 μ IU/mL, kesan dalam batas normal. Kadar alfa-fetoprotein (AFP) 587,98 ng/mL (Nilai Rujukan 10-1359 ng/mL), kesan dalam batas normal. Pemeriksaan *echocardiography* menunjukkan *small ASD*. Diagnosis kerja pada pasien adalah *Beckwith-Wiedemann syndrome*. Rencana pemeriksaan lanjutan MRI abdomen dengan kontras.

Pembahasan

Laporan kasus ini menyajikan seorang bayi laki-laki berusia 2 bulan 14 hari yang datang dengan beberapa gambaran kardinal BWS, yaitu makroglosia, omfalokel, hemihiperplasia sisi kanan, dan hipoglikemia neonatal, disertai gambaran sugestif berupa hemangioma kulit kepala. Diagnosis BWS pada pasien ini ditegakkan secara klinis menggunakan kriteria penilaian klinis konsensus internasional *Beckwith-Wiedemann Spectrum* (BWSp) tahun 2018. Dalam sistem ini, gambaran kardinal yang terdiri dari makroglosia, omfalokel, *lateralized overgrowth*, hiperinsulinisme, serta tumor Wilms multifokal/bilateral atau nefroblastomatosis, masing-masing mendapat bobot 2 poin, sedangkan gambaran sugestif mendapat bobot 1 poin. Skor kumulatif lebih dari atau sama dengan 4 sudah cukup untuk menegaskan diagnosis klinis BWS tanpa memerlukan konfirmasi tes genetik molekuler. Sementara skor 2–3 memerlukan konfirmasi genetik molekuler karena belum cukup spesifik, dan skor 0–1 menyingkirkan diagnosis BWS.³

Tabel 1. Beckwith-Wiedemann Spectrum (BWSp). ⁷	
Gambaran Kardinal	Poin
Makroglosia	2
Omfalokel (Exomphalos)	2
Hemihiperplasia (lateralized overgrowth)	2
Tumor Wilms multifokal dan/atau bilateral	2
Hiperinsulinisme persisten (> 1 minggu)	2
Gambaran patologi khas: sitomegali korteks adrenal, displasia mesenkimal plasenta, adenomatosis pankreas	2
Gambaran Sugestif	Poin

Gambaran Kardinal	Poin
Berat lahir > 2 SD di atas rerata	1
Nevus simpleks wajah	1
Polihidramnion	1
Lekukan dan/atau lubang pada daun telinga (<i>ear creases/pits</i>)	1
Hiperinsulinisme transien (< 1 minggu)	1
Tumor khas: tumor Wilms unilateral, neuroblastoma, rabdomiosarkoma, hepatoblastoma, karsinoma adrenokortikal, atau feokromositoma	1
Nefromegali dan/atau hepatomegali	1
Hernia umbilikal dan/atau diastasis recti	1

Pada kasus ini, gambaran kardinal yang teridentifikasi meliputi makroglosia (+2 poin) ditemukan sejak lahir dan dikonfirmasi pada pemeriksaan fisik yang merupakan salah satu pilar utama BWS; omfalokel (+2 poin) defek dinding perut yang ditemukan sejak lahir (antenatal dan postnatal); dan hemihiperplasia sisi kanan atau *lateralized overgrowth* (+2 poin) asimetri ekstremitas ditemukan pada pemeriksaan fisik LILA kanan (12,8 cm) lebih besar dari kiri (12,1 cm). Sementara hemangioma kulit kepala (+1 poin) dan hipoglikemia neonatal (+1 poin) dicatat sebagai gambaran sugestif, jumlah total skor 8. Pasien dengan skor klinis lebih dari atau sama dengan 6, dan minimal 2 gambaran kardinal, dikategorikan sebagai *Classic BWSp*, yang paling sering dikaitkan dengan subtype molekuler IC2 *loss of methylation* (IC2-LoM). Pasien dengan IC2-LoM diketahui memiliki skor klinis yang lebih tinggi, frekuensi omfalokel dan makroglosia yang lebih besar, serta lebih sering diidentifikasi sejak periode prenatal atau neonatal.⁴

Makroglosia merupakan gambaran kardinal BWS yang paling sering di jumpai, ditemukan sekitar 66-90% pada kasus BWS.⁴ Makroglosia pada BWS dapat bermanifestasi mulai dari protusi lidah ringan hingga pembesaran masif yang mengganggu fungsi oral dan dapat menyebabkan kesulitan menyusui, gangguan menelan, serta risiko obstruksi jalan napas yang dapat berkembang menjadi *obstructive sleep apnea* (OSA). Evaluasi polisomnografi direkomendasikan untuk mendeteksi OSA secara dini, dan sekitar 40% pasien memerlukan tindakan reduksi lidah untuk mengatasi obstruksi jalan napas maupun alasan estetika.^{6,7}

Omfalokel pada kasus ini telah teridentifikasi sejak masa prenatal dan menjadi

alasan dilakukannya persalinan secara seksio sesarea, kelainan ini merupakan salah satu presentasi prenatal BWS yang paling umum. Diperkirakan 17-25% janin dengan omfalokel memiliki BWS.^{6,7} Secara embriologis, omfalokel diduga terjadi akibat terbatasnya ekspansi rongga tubuh antara minggu ke-8 dan ke-12 kehamilan, yang menyebabkan kegagalan kembalinya midgut ke dalam rongga abdomen setelah mengalami herniasi fisiologis normal, sehingga organ-organ abdomen tetap berada di luar rongga abdomen dan terbungkus oleh membran peritoneum-amnion. Pada BWS, gangguan ini diperkirakan terjadi akibat pertumbuhan organ viseral (*visceromegaly*) yang terlalu cepat dan tidak seimbang dengan perkembangan dinding abdomen, akibat disregulasi gen pertumbuhan seperti *IGF2*.^{8,9} Menariknya, pada pasien ini omfalokel dilaporkan menutup secara spontan pada usia 1 bulan, yang menunjukkan defek minor atau tipe kantung yang mengalami epitelialisasi sekunder dengan baik, mungkin terjadi pada defek yang berukuran kecil.¹⁰

Hemihiperplasia, yang ditunjukkan dengan asimetri ekstremitas atas kanan yang lebih besar dari pada kiri pada pasien, merupakan manifestasi akibat mosaikisme somatik.¹¹ Kondisi ini terjadi ketika disregulasi epigenetik atau genetik (seperti disomi uniparental paternal atau defek metilasi) hanya terjadi pada sebagian sel tubuh selama perkembangan embrionik awal.¹² Akibatnya, kelompok sel yang mengalami gangguan tersebut mengekspresikan faktor pertumbuhan secara berlebihan, memicu proliferasi seluler unilateral yang bermanifestasi sebagai pembesaran satu sisi tubuh.^{11,12} Hemihiperplasia secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya tumor embrional pada pasien BWS.¹³

Hipoglikemia terjadi pada sekitar 30-50% neonatus dengan BWS dan umumnya bermanifestasi dalam beberapa hari pertama kehidupan. Patofisiologi utama hipoglikemia pada BWS adalah hiperinsulinisme kongenital yang dipicu oleh hiperplasia sel beta pankreas. Overekspresi gen *IGF2* (Insulin-like Growth Factor 2) yang bersifat poten dan memiliki homologi struktural dengan insulin memicu aktivasi reseptor insulin secara kronis.^{13,14} Kondisi ini menyebabkan ambilan glukosa berlebih oleh jaringan perifer dan supresi glukoneogenesis serta glikogenolisis di hati.

Pada pasien ini, hipoglikemia muncul pada hari ke-2 pasca pulang dari NICU, yang menandakan pentingnya pengawasan ketat transisi nutrisi pada bayi BWS karena kapasitas homeostasis glukosa mereka yang sangat rapuh.^{14,15}

Hemangioma kapiler wajah atau kulit kepala (sering disebut sebagai *nevus flammeus* atau *stork bite*) merupakan fitur minor yang ditemukan pada sebagian besar pasien BWS.^{16,17} Lesi vaskular ini bersifat jinak dan terjadi akibat malformasi atau proliferasi abnormal dari sel endotel kapiler selama vaskulogenesis janin, yang dipengaruhi oleh disregulasi faktor pertumbuhan angiogenik lokal yang jalurnya beririsan dengan jaras sinyal *IGF2/H19*. Hemangioma pada BWS umumnya mengalami involusi spontan seiring bertambahnya usia anak dan tidak memerlukan terapi agresif kecuali jika mengganggu fungsi organ vital.^{17,18}

Pemeriksaan *echocardiography* pada pasien menunjukkan adanya *small ASD* (Atrial Septal Defect). Meskipun BWS utamanya dikenal sebagai kelainan *overgrowth* dan predisposisi tumor, kelainan jantung kongenital (*Congenital Heart Defects/CHDs*) dapat terjadi pada sekitar 10-20% pasien BWS. Jenis kelainan yang paling sering ditemukan meliputi ASD, *Ventricular Septal Defect* (VSD), kardiomiopati hipertrofik, dan *patent ductus arteriosus* (PDA).^{19,20}

Secara molekuler, hubungan antara BWS dan defek struktural jantung ini diduga kuat melibatkan gangguan regulasi pada klaster gen kromosom 11p15. Gen-gen dalam lokus ini, termasuk *CDKN1C* dan *KCNQ1*, diekspresikan secara fungsional di jaringan miokardium embrionik dan bantalan endokardium (*endocardial cushions*) selama fase pembentukan sekat jantung.^{19,20} Disregulasi metilasi pada lokus *KCNQ1OT1* (IC2) atau mutasi *CDKN1C* dapat mengganggu siklus pembelahan sel dan migrasi sel *neural crest* yang krusial bagi morfogenesis jantung. Keberadaan *small ASD* pada pasien ini memerlukan pemantauan berkala, meskipun sebagian besar kasus ASD berukuran kecil dapat menutup secara spontan atau bersifat asimtomatik.²¹

Kadar Alpha-Fetoprotein (AFP) pada kasus ini tercatat sebesar 587,98 ng/mL (Nilai Rujukan 10-1359 ng/mL), yang dinyatakan dalam batas normal. Penilaian kadar AFP pada neonatus dan bayi di bawah usia 1 tahun harus

dilakukan secara sangat hati-hati karena kadar AFP secara fisiologis sangat tinggi saat lahir dan mengalami penurunan dalam beberapa bulan pertama kehidupan. Meskipun nilai AFP pada pasien ini menunjukkan dalam batas normal, namun pemantauan AFP serial tetap diperlukan untuk menyingkirkan kemungkinan keganasan.^{22,23}

Pasien dengan BWS memiliki risiko yang tinggi (sekitar 5-10%) untuk mengalami tumor embrional selama masa anak-anak, terutama pada 8 tahun pertama kehidupan. Jenis tumor yang paling sering terjadi adalah tumor Wilms (nefroblastoma) dan Hepatoblastoma.^{13,24} Risiko ini meningkat jauh lebih tinggi pada pasien yang memiliki manifestasi hemihiperplasia, seperti pada kasus ini.^{11,13} Protokol surveilans tumor pada pasien BWS yang direkomendasikan mengacu pada konsensus pada tabel 2. Pemeriksaan ultrasonografi abdomen lengkap—mencakup evaluasi hati, ginjal, dan kelenjar adrenal—dilakukan setiap 3 bulan sejak diagnosis ditegakkan hingga usia 4 tahun, bertujuan mendeteksi secara dini tumor Wilms, hepatoblastoma, maupun neuroblastoma.^{13,22} Selain pencitraan, pemantauan kadar alfa-fetoprotein (AFP) serum dilakukan dengan frekuensi yang sama sebagai penanda biologis hepatoblastoma, mengingat kadar AFP secara fisiologis tinggi saat lahir dan menurun secara bertahap, sehingga interpretasinya harus didasarkan pada tren serial dan bukan nilai tunggal.^{22,24}

Tabel 2. Protokol Surveilans Tumor pada Beckwith-Wiedemann Syndrome^{13,22, 24}

Usia	Modalitas Pemeriksaan	Frekuensi
Sejak diagnosis- 4 tahun	Ultrasonografi abdomen	Setiap 3 bulan
Sejak diagnosis- 4 tahun	Kadar alfa-fetoprotein serum	Setiap 3 bulan

Ultrasonografi abdomen tetap menjadi modalitas utama surveilans tumor pada BWS karena bersifat non-invasif, tanpa radiasi, dan mudah diulang secara berkala. Meskipun demikian, rencana lanjutan berupa pemeriksaan Magnetic Resonance Imaging (MRI) abdomen dengan kontras pada pasien ini merupakan langkah penunjang satu kali (*baseline*) yang tepat untuk mengevaluasi

struktur organ intra-abdomen secara lebih komprehensif, menyingkirkan adanya visceromegali patologis, neuroblastoma, atau lesi nefrogenik prekursor dini yang tidak terdeteksi sepenuhnya oleh USG biasa. Dengan demikian, MRI berperan sebagai modalitas konfirmasi dan karakterisasi anatomis yang lebih rinci pada satu waktu, sementara surveilans berkala jangka panjang tetap dijalankan menggunakan USG abdomen sesuai protokol konsensus internasional.^{16,25}

Beberapa sindrom *overgrowth* lainnya perlu dipertimbangkan sebagai diagnosis banding, meskipun karakteristik klinis pasien ini sudah spesifik mengarah ke BWS. Perbandingan gambaran klinis BWS dengan dua diagnosis banding lainnya, yaitu Sindrom Simpson-Golabi-Behmel dan Sindrom Sotos, disajikan pada Tabel 3.

Tabel 3. Diagnosis Banding BWS ^{26, 27}		
Diagnosis Banding	Karakteristik Klinis Utama	Pembeda dengan BWS
Sindrom Simpson-Golabi-Behmel (SGBS)	Kelainan terkait-X (mutasi gen <i>GPC3</i>); makroglosia, makrosomia, defek organ	Umumnya disertai dismorfisme wajah yang lebih kasar (<i>coarse facies</i>) dan anomali skeletal tangan, yang tidak dijumpai pada pasien ini
Sindrom Sotos	Overgrowth prenatal dan postnatal (mutasi gen <i>NSD1</i>)	Manifestasi utama berupa makrosefali dan fasies berbentuk baji khas, serta keterlambatan perkembangan berat — sedangkan pasien ini normosefali dan tanpa keterlambatan perkembangan

Tatalaksana komprehensif dan multidisiplin sangat diperlukan untuk kasus ini. Manajemen pasien BWS membutuhkan pendekatan multidisiplin jangka panjang untuk mengoptimalkan kualitas hidup anak:

- a. **Pediatri Sosial & Tumbuh Kembang:** Pemantauan berkala terhadap tumbuh kembang anak, karena makroglosia dapat memicu gangguan bicara, kesulitan makan, dan *obstructive sleep apnea* (OSA).¹⁶ Keluhan orang tua bahwa pasien sering "ngorok" saat tidur mengindikasikan adanya obstruksi parsial jalan napas akibat makroglosia, yang memerlukan evaluasi sistem respirasi atau rujukan ke THT.²²

- b. **Bedah Anak:** Evaluasi berkala pasca-penutupan omfalokel serta perencanaan rekonstruksi lidah (*tongue reduction surgery*) di masa depan jika makroglosia menetap dan secara fungsional mengganggu proses artikulasi, menelan, atau memicu deformitas dentofasial.¹⁰
- c. **Pediatri Endokrinologi:** Pemantauan kadar glukosa darah berkala untuk mendeteksi hipoglikemia berulang, meskipun saat ini kemampuan menyusu pasien dilaporkan sudah membaik.¹⁴
- d. **Kardiologi Anak:** Evaluasi berkala via *echocardiography* untuk memantau perkembangan *small* ASD hingga terjadi penutupan spontan.¹⁹

Secara keseluruhan, prognosis pasien dengan BWS umumnya baik apabila fase kritis neonatal (hipoglikemia berat dan obstruksi jalan napas) dapat terlewati dengan manajemen yang adekuat, dan apabila kepatuhan terhadap protokol surveilans tumor dijalankan secara disiplin. Seiring bertambahnya usia, laju pertumbuhan yang berlebih biasanya akan mulai melambat dan mendekati kurva normal, serta manifestasi fisik seperti makroglosia dapat mengalami perbaikan fungsional yang signifikan.^{16,22}

Simpulan

Diagnosis klinis *Classic* Beckwith-Wiedemann Syndrome pada pasien ini ditegakkan menggunakan sistem skoring konsensus internasional 2018, dengan total skor 8 yang didukung oleh trias klinis klasik (makroglosia, omfalokel, hemihiperplasia) serta riwayat hipoglikemia neonatal dan hemangioma, sehingga diagnosis dapat ditegakkan meskipun pemeriksaan genetik molekuler belum tersedia atau belum dilakukan. Mengingat tingginya risiko keganasan embrional (seperti tumor Wilms dan hepatoblastoma) pada BWS, surveilans tumor jangka panjang yang ketat meliputi ultrasonografi abdomen dan pemantauan kadar AFP serum setiap 3 bulan merupakan komponen esensial dalam tata laksana pasien ini.

Daftar Pustaka

1. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

2. Jatavan P, Tongsong T, Traisrisilp K, Wiedemann R. Fetal Beckwith-Wiedemann syndrome associated with abnormal quad test, placental mesenchymal dysplasia and HELLP syndrome. *BMJ Case Rep.* 2021;14(5):e243415. doi:10.1136/bcr-2021-243415.
3. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Ferrero GB, Boonen SE, et al. Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(4):229–49. doi:10.1038/nrendo.2017.166.
4. Duffy KA, Cielo CM, Cohen JL, Gonzalez-Gandolfi CX, Hathaway ER, Kalish JM, et al. Characterization of the Beckwith-Wiedemann spectrum: Presentation of 226 individuals. *Am J Med Genet A.* 2019;179(11):2225–34.
5. Wang KH, Kupa J, Duffy KA, Kalish JM. Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Front Pediatr.* 2020;7:562. doi:10.3389/fped.2019.00562.
6. Manor J, Lalani SR. Overgrowth syndromes—evaluation, diagnosis, and management. *Front Pediatr.* 2020;8:574857. doi:10.3389/fped.2020.574857.
7. Russo S, Milani D, Meossi C, Marcucci L, Pajno R, Butti N, et al. Beckwith-Wiedemann spectrum (BWSp): an update on diagnosis, management, and follow-up from the scientific committee of the Italian BWSp association. *Ital J Pediatr.* 2025;51(1):287. doi:10.1186/s13052-025-02131-3.
8. Al Namat D, Roşca RA, Al Namat R, Hanganu E, Ivan A, Hanganu D, dkk. Omphalocele and Associated Anomalies: Exploring Pulmonary Development and Genetic Correlations—A Literature Review. *Diagnostics.* 2025;15(6):675. doi:10.3390/diagnostics15060675.
9. Eggermann T, Maher ER, Kratz CP, Prawitt D. Molecular basis of Beckwith-Wiedemann syndrome spectrum with associated tumors and consequences for clinical practice. *Cancers.* 2022;14(13):3083. doi:10.3390/cancers14133083.
10. Skarsgard ED. Immediate versus staged closure of omphalocele. *Semin Pediatr Surg.* 2019;28(2):89–94.
11. Mussa A, Molinatto C, Ferrero GB, Chiesa N, Carli D, Cardaropoli S, et al. Anthropometric findings in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016;170(9):2315–22.
12. Cohen JL, Duffy KA, Cielo CM, Kalish JM. Epigenetic mosaicism in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Epigenomics.* 2020;12(13):1145–56.
13. Mussa A, Ferrero GB, Basso ME, Carli D. Tumor risk and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(4):532–42.
14. Zenker M, Mohnike K, Palm K. Syndromic forms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol.* 2023;14:1013874. doi:10.3389/fendo.2023.1013874.
15. Lord K, De León DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into molecular mechanisms and clinical management. *Front Endocrinol.* 2022;13:1045236.
16. Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Chiesa N, Molinatto C, Selicorni A, et al. Prevalence of Beckwith-Wiedemann syndrome features according to the molecular mechanism. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(2):181–6.
17. Shuman C, Beckwith JB, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, editors. *GeneReviews®* [Internet].

- Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021 [updated 2021].
18. Rotter-Maskau A, Turska-Kmiec A, Kosinska J. Vascular anomalies in overgrowth syndromes: a review. *J Clin Med*. 2024;13(3):714.
19. Mussa A, Carli D, Cardaropoli S, Ferrero GB. Congenital heart defects in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A*. 2021;185(11):3350–7.
20. Bestetti I, Sironi A, Lonati LM, Fontana L, Tabano S. Cardiac anomalies in overgrowth syndromes: focus on 11p15.5 alterations. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10115.
21. Greenwood J, Simpson E, Overgrowth Study Group. Cardiovascular anomalies in patients with imprinting disorders. *Eur J Med Genet*. 2020;63(8):103952.
22. Maas SM, Vansenne F, Kadouch DJ, Ibrahim J, Bliet J, Hopman S, et al. Phenotype, etiology, and clinical management of Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr*. 2022;244:170–8.
23. Duffy KA, Deardorff MA, Kalish JM. The utility of alpha-fetoprotein screening in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017 Mar;173(3):581–584. doi: 10.1002/ajmg.a.38068
24. Klein SD, DeMarchis M, Linn RL, MacFarland SP, Kalish JM. Occurrence of Hepatoblastomas in Patients with Beckwith-Wiedemann Spectrum (BWSp). *Cancers*. 2023 Apr 29;15(9):2548. doi: 10.3390/cancers15092548.
25. Kalish JM, Beckett KD, Bougeard G, Brodeur GM, Diller LR, Doria AS, Hansford JR, Klein SD, Kohlmann WK, Kratz CP, MacFarland SP, Pajtler KW, Rednam SP, Schiend J, States LJ, Villani A, Weksberg R, Zelle K, Tomlinson GE, Brzezinski JJ. Update on Surveillance for Wilms Tumor and Hepatoblastoma in Beckwith-Wiedemann Syndrome and Other Predisposition Syndromes. *Clin Cancer Res*. 2024 Dec 2;30(23):5260–5269. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-24-2100.
26. Alessandri JL, Cuillier F, Ramful D, Ernould S, Robin S, de Lattre C, et al. Simpson-Golabi-Behmel syndrome type 1: a clinical review. *Am J Med Genet A*. 2020;182(6):1412–21.
27. Foster A, Aguiar AT, Lane C. Sotos syndrome: clinical manifestations, molecular diagnosis, and management guidelines. *Clin Genet*. 2023;103(2):123–35.