

HỘI CHỨNG TĂNG TRƯỞNG QUÁ MỨC Ở THAI NHI

ThS. Nguyễn Thị Kim Mai, BSNT. Nguyễn Khánh Duy

Đại học Y Dược TP HCM

Ngày nay, nhờ sự phát triển của siêu âm, các bác sĩ sản khoa có thể dễ dàng theo dõi và đánh giá sự tăng trưởng của thai nhi, từ đó phát hiện các trường hợp thai lớn so với tuổi thai. Hai nguyên nhân thường gặp nhất dẫn đến thai lớn so với tuổi thai là tình trạng đái tháo đường thai kỳ và định tuổi thai không chính xác¹. Bên cạnh đó, cần chú ý đến những nguyên nhân khác, trong đó có hội chứng tăng trưởng quá mức (overgrowth syndrome) – một tình trạng liên quan đến các bất thường di truyền, có thể đi kèm với bất thường hình thái và chậm phát triển tâm thần vận động về sau, gây nên gánh nặng về mặt tâm lý cũng như kinh tế cho gia đình và xã hội. Phát hiện sớm các thai nhi có hội chứng tăng trưởng quá mức có thể giúp hỗ trợ tư vấn di truyền cũng như định hướng tầm soát và tiên lượng các vấn đề sức khỏe sau sinh.

ĐỊNH NGHĨA

Hội chứng tăng trưởng quá mức là thuật ngữ chỉ một nhóm các bệnh lý khác nhau, đặc trưng bởi sự gia tăng kích thước một cách bất thường ở một phần hay toàn bộ cơ thể, gây tình trạng tăng trưởng vượt quá mức bình thường, thường đi kèm với bất thường cấu trúc, chậm phát triển tâm thần và khuynh hướng hình thành các khối u về sau².

Dựa trên hình thái, sự tăng trưởng quá mức được chia thành hai dạng: toàn thể hoặc

khu trú (ở một hoặc vài cơ quan hoặc một phần cơ thể), trong đó, tăng trưởng quá mức dạng toàn thể được xác định khi các chỉ số tăng trưởng (cân nặng, chiều cao, vòng đầu) vượt hơn 2 độ lệch chuẩn (+2 SD). Dựa trên thời điểm khởi phát, tình trạng này có thể được phân chia thành trước sinh hoặc sau sinh³. Ở thai nhi, tình trạng tăng trưởng quá mức được xác định khi cân nặng lớn hơn bách phân vị thứ 97 so với tuổi thai⁴.

DỊCH TỄ

Tỷ lệ mắc hội chứng tăng trưởng quá mức nói chung vẫn còn chưa rõ. Nhờ sự phát triển của các kỹ thuật chẩn đoán di truyền, hội chứng này được phát hiện và mô tả ngày càng nhiều, chủ yếu là trong giai đoạn sau sinh^{2,4}. Cụ thể cho từng bệnh lý, tỷ lệ mắc hội chứng Beckwith – Wiedemann là vào khoảng 1/13.700 trẻ sinh sống⁵, thường gặp hơn ở thai kỳ sau thụ tinh nhân tạo với tỷ lệ 1/4.000 ca sinh⁶. Một hội chứng khác cũng liên quan đến tình trạng tăng trưởng quá mức là hội chứng Sotos, với tỷ lệ 1/15.000 trẻ sinh sống⁷.

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN

Nguyên nhân thường gặp nhất của sự tăng trưởng quá mức trong thai kỳ là do tính sai tuổi thai, sau đó là tình trạng cường insulin do đái tháo đường ở mẹ. Sự tăng đường huyết kéo dài ở mẹ gây tăng sinh tế bào beta ở đảo tụy và cường insulin ở thai, dẫn đến tình

trạng thai lớn với chiều ngang phát triển hơn chiều cao². Đáng chú ý, các nguyên nhân di truyền rất đa dạng và phức tạp, từ cấp độ nhiễm sắc thể như chuyển đoạn, đảo đoạn, mất đoạn, lặp đoạn..., cho đến cấp độ gen với ngày càng nhiều đột biến gen được tìm thấy, trong đó các hội chứng thường gặp nhất là hội chứng Sotos, hội chứng Beckwith – Wiedemann (BW), hội chứng Perlman, hội chứng Simpson – Golabi – Behmel (SGB)...

Nhìn chung, thai lớn so với tuổi thai thường biểu hiện sau tuần thứ 20 của thai kỳ, nhiều trường hợp biểu hiện vào giai đoạn cuối của thai kỳ, gây khó khăn cho việc chẩn đoán hội chứng tăng trưởng quá mức¹. Do vậy, phần lớn các trường hợp này không được chẩn đoán trước sinh. Chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân của hội chứng tăng trưởng quá mức thường khá phức tạp vì biểu hiện lâm sàng chồng lấp của các bệnh lý nguyên nhân khác nhau. Ngoài biểu hiện thai lớn, hội chứng này thường có các bất thường hình thái khác đi kèm, có thể phát hiện được trên

siêu âm từ tam cá nguyệt hai như bất thường não, bất thường ở mặt, lưỡi to, bất thường cấu trúc tim, thận, tụy, tạng to (gan, thận, tuyến thượng thận, tụy), thoát vị hoành, thoát vị rốn, giảm cử động thai...

Khi nhận thấy một thai có cân nặng lớn hơn so với tuổi thai, đầu tiên cần xác nhận lại tuổi thai, sau đó loại trừ đái tháo đường thai kỳ ở mẹ. Nếu người mẹ không mắc đái tháo đường thai kỳ và tuổi thai là chính xác, cần nghĩ đến các nguyên nhân khác. Thai lớn do thể trạng đơn thuần cũng có thể gặp, nhất là khi mẹ bị béo phì¹. Tuy nhiên, cần nghĩ đến hội chứng tăng trưởng quá mức do di truyền, đặc biệt khi có kèm các bất thường khác trên siêu âm. Do đó, cần thực hiện siêu âm khảo sát hình thái chi tiết và tìm kiếm sự hiện diện của các bất thường tim hay thận kèm theo. Sự nhạy cảm cũng như kinh nghiệm lâm sàng trước những bất thường cấu trúc có thể giúp phác họa kiểu hình, nhận diện các kiểu khuôn mặt dị hình, từ đó định hướng đến những hội chứng nguyên nhân thường



gặp, như hội chứng BW, Sotos, Weaver... Mặt khác, vì số lượng hội chứng di truyền liên quan đến tăng trưởng quá mức được tìm thấy ngày càng nhiều cũng như sự chồng lấp đáng kể về kiểu hình, xét nghiệm xâm lấn là cần thiết, không chỉ để chẩn đoán, xác định bản chất di truyền mà còn dự đoán các bất thường có thể có dựa trên mối liên quan giữa kiểu gen – kiểu hình, tiên lượng kết cục thai kỳ, lên kế hoạch quản lý và chăm sóc sau sinh cũng như hỗ trợ tư vấn di truyền, phát hiện

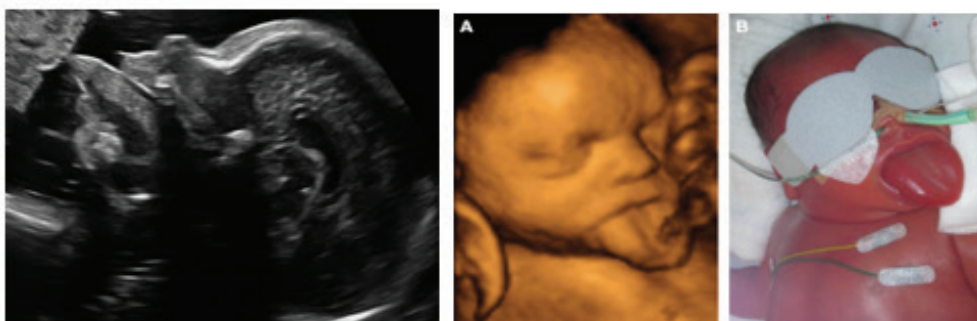
người lành mang gen trong gia đình và dự đoán khả năng tái lập trong thai kỳ sau.

Khi nghi ngờ thai có hội chứng tăng trưởng quá mức, cần hội chẩn với chuyên gia di truyền để hỗ trợ chẩn đoán, lựa chọn xét nghiệm phù hợp cũng như diễn giải các xét nghiệm. Chọc ối thường được thực hiện để khảo sát di truyền tế bào thai. Một số nhà nghiên cứu đề nghị thực hiện karyotype vì tìm thấy ngày càng nhiều trường hợp có bất thường nhiễm sắc thể⁹. Với các trường hợp nghi ngờ hội chứng liên quan đến vi mất đoạn như hội chứng Sotos, Simpson – Golabi – Behmel, FISH, MLPA hay microarray là những phương tiện có giá trị chẩn đoán^{10,11}. Với sự phát triển của các kỹ thuật di truyền, ngày càng có nhiều dạng bất thường nhiễm sắc thể liên quan đến sự tăng trưởng quá mức được phát hiện (Bảng 1).

Bên cạnh đó, để chẩn đoán các hội chứng liên quan đến bất thường gen, các kỹ thuật phân tử, đặc biệt là giải trình tự gen có thể được thực hiện nhằm tìm các đột biến gen^{2,12}. Các gen liên quan đến tình trạng tăng trưởng quá mức cần được khảo sát bao gồm: *ABCC9*, *BRWD3*, *CDKN1C*, *CHD8*, *DIS3L2*, *DNMT3A*, *EED*, *EZH2*, *FIBP*, *GPC3*, *HERC*, *HIST1H1*, *MTOR*, *NFIX*, *NSD1*, *PDGFRB*, *PIK3CA*, *PPP2R5B*, *PPP2R5C*, *PPP2R5D*, *PTCH1*, *PTEN*, *RNF125*, *RNF135*, *TCF20*, *SETD2*, *SUZ12*, và *ZBTB20*⁴. Ngoài ra, hội

Bảng 1. Các dạng bất thường NST có liên quan đến tăng trưởng quá mức đã được báo cáo.^{4,8}

Bất thường NST	Các gen liên quan
Chuyển đoạn 2q37	<i>NPCC</i>
Mất đoạn 3q13	<i>ZBTB20</i>
Lặp đoạn 4p16	<i>FGFR3</i> , <i>FGFRL1</i>
Mất đoạn 5q35	<i>NSD1</i>
Mất đoạn 7q22	
Mất đoạn 9q22	<i>PTCH1</i>
Mất đoạn 10q23	<i>PTEN</i>
Mất đoạn ở mẹ/UDP từ cha/ lặp đoạn ở cha NST 11p15	<i>CDKN1C</i> , <i>KCNQ1</i> , <i>KCNQ1OT1</i> , <i>IGF2</i> , <i>H19</i>
Khảm tetrasomy 12p	
Mất đoạn 12q24	<i>HNF1A</i>
Mất đoạn 13q13	Nhiều gen
Lặp đoạn 13q31	<i>GPC5</i>
Lặp đoạn 15q25	<i>IGF1R</i>
Mất đoạn 19p13	<i>NF1X</i>
Mất đoạn 22q13	<i>SHANK3</i>
Lặp đoạn Xq26	<i>GPR101</i>



Hình 2. Hình ảnh trẻ mắc hội chứng Beckwith Wiedemann với đặc điểm lưỡi to trên siêu âm và sau sinh.

Nguồn: Degruyter.com

Bảng 2. Các hội chứng di truyền thường gặp có liên quan đến tình trạng tăng trưởng quá mức^{1,3,8}.

Hội chứng	NST/gen liên quan	Tính di truyền	Đặc điểm trên siêu âm trước sinh	Biểu hiện khác sau sinh	Ung thư/khối u liên quan
Beckwith – Wiedemann	Locus 11p15: chuyển đoạn, đảo đoạn, lặp đoạn, UDP hoặc do bất thường methyl hóa các vùng IC1 (điều hòa <i>H19</i> , <i>IGF2</i>), IC2 (điều hòa <i>KCNQ1OT1</i> và <i>CDKN1C</i>)	Tự phát ở 85% trường hợp, 10 – 15% di truyền trội, ưu thế từ mẹ; tính thấm không hằng định	Thai to, đa ối, thoát vị rốn, lười to, bánh nhau dày, dây rốn dài, tạng to, thận to, tăng phản âm, tuy loạn sản dạng nang, bất thường hình dạng tai (lõm, gấp nếp), khối u	Phát triển tâm thần, nhận thức bình thường; hạ đường huyết sơ sinh	Nguy cơ cao mắc u Wilms, u nguyên bào gan, u nguyên bào thần kinh, sarcoma cơ vân, u biểu mô vỏ thượng thận
Pallister – Killian	Khảm tetrasomy 12p, thường do không phân ly NST và phân tách tại tâm động bất thường trong giảm phân	Tự phát	Đa ối, ngắn chi đoạn gần, dị tật tim, thoát vị hoành, tăng khoảng thấu âm sau gáy, bất thường mặt (trán dô, hai mắt xa nhau, mũi gầy, thấp, ngắn), đa ngón sau trực	Chậm phát triển tâm thần nặng, động kinh, giảm trương lực cơ, điếc, tật ở mắt, giảm hoặc tăng sắc tố da	U tuyến yên (1 trường hợp)
Sotos	Đột biến gen <i>NSD1</i> trên NST 5q35, có thể do vi mất đoạn, chuyển đoạn NST	Tự phát trong 95% trường hợp, có thể do di truyền trội, tính thấm không hằng định	Đầu to, đầu dài, bất thường não (giãn não thất, thiếu sản thể chai), trán dô	Chậm phát triển tâm thần, vận động	U quái cùng cụt, u nguyên bào thần kinh, bạch cầu cấp dòng lympho, u hạch trước xương cùng, u Wilms, u nguyên bào gan... (nguy cơ tăng nhẹ, 2,2% đến < 3%)
Perlman	Đột biến gen <i>DIS3L2</i> trên NST 2q37	Di truyền lặn	Đa ối, thai to, tạng to, u hamartomas thận, thận to, tăng phản âm, cystic hygroma, bất thường mặt (miệng nhỏ, mũi nhỏ, hếch)	Chậm phát triển tâm thần, giảm trương lực cơ	Nguy cơ cao mắc u Wilms
Simpson – Golabi – Behmel	Đột biến gen <i>GPC3</i> trên NST Xp26, có thể do vi mất đoạn	Di truyền lặn trên NST giới tính X. Triệu chứng biểu hiện từ nhẹ đến nặng	Thai to, thiếu sản thể chai, bất thường Dandy – Walker, cystic hygroma, dị tật tim, thận to, đa nang, thoát vị rốn, thoát vị hoành, giảm trương lực cơ, đa ối, bánh nhau dày	50% trẻ sơ sinh nam tử vong Giảm trương lực cơ, thường chậm phát triển tâm thần. Người nữ biểu hiện kiểu hình nhẹ hơn	Nguy cơ mắc u Wilms, u nguyên bào gan, u nguyên bào thần kinh ở thượng thận, u nguyên bào sinh dục, carcinoma tế bào gan
Weaver	Đột biến gen <i>EZH2</i> trên NST 7q36	Thường tự phát, có thể do di truyền trội, tính thấm không hằng định	Bất thường mặt, gan to, thận to, tăng phản âm, thận ứ nước nặng, thoát vị rốn, ngón tay cong gấp	Chậm phát triển tâm thần, vận động, giảm hoặc tăng trương lực cơ, cong vẹo cột sống	Bạch cầu cấp dòng lympho, lymphoma non Hodgkin, u nguyên bào thần kinh
HCTTQM liên quan NST 15q	Trisomy/tetrasomy 15q25→qter kèm lặp đoạn <i>IGF1R</i>	Tự phát, có thể di truyền thông qua chuyển đoạn hoặc đảo đoạn NST	Bất thường mặt, bất thường thận	Dính khớp sọ, cong vẹo cột sống, dị tật tim và mắt, động kinh, giảm trương lực cơ, điếc thần kinh	Không

NST: nhiễm sắc thể; UDP: uniparental disomy; IC1, IC2: imprinting center 1, 2; HCTTQM: hội chứng tăng trưởng quá mức 15q25 → qter: vùng nhiễm sắc thể từ vị trí 15q25 đến đầu tận nhánh dài

chứng Beckwith–Wiedemann là bệnh lý đa gen phức tạp với nhiều nguyên nhân, gây nên sự mất điều hòa của các gen được đóng ấn ở vùng nhiễm sắc thể 11p15. Do đó, các kỹ thuật xét nghiệm phân tử khác giúp khẳng định tình trạng UDP (uniparental disomy) hay tình trạng methyl hóa của các vùng IC1, IC2 (imprinting center 1, 2) thuộc locus 11p15 có thể hữu ích trong việc chẩn đoán hội chứng BW³. Tuy nhiên, vẫn có nhiều trường hợp tăng trưởng quá mức không chẩn đoán được nguyên nhân, kể cả sau khi giải trình tự exome⁴. Trong một nghiên cứu đoàn hệ trên 710 bệnh nhân có hội chứng tăng trưởng quá mức, Tatton–Brown và cộng sự (2017) đã báo cáo tỷ lệ được chẩn đoán chỉ vào khoảng 50%, trong đó, 34% có đột biến gen *NSD1*, 4,8% có đột biến gen *EZH2*; các đột biến gen khác bao gồm *DNMT3A* (2,5%), *PTEN* (2,3%), *NFIX* (2,0%), *CHD8* (1,7%), *BRWD3* (1,0%), *HIST1H1E* (0,7%), *PPP2R5D* (0,4%), *EED* (0,3%), *GPC3* (0,3%), và *MTOR* (0,3%)¹³.

CHĂM SÓC SƠ SINH

Quản lý thai kỳ với tình trạng thai tăng trưởng quá mức đòi hỏi sự phối hợp của ekip chăm sóc sơ sinh ngay từ khi trẻ được sinh ra. Vì nguy cơ đái tháo đường thai kỳ tiềm ẩn không được phát hiện ở mẹ, cũng như nguy cơ hạ đường huyết sơ sinh thường gặp ở hội chứng tăng trưởng quá mức, đặc biệt là hội chứng BW, cần theo dõi và kiểm tra đường huyết thường quy đều đặn cho trẻ¹⁴. Ngoài ra, tùy thuộc vào các bất thường bẩm sinh và nguy cơ đi kèm mà nội dung chăm sóc sơ sinh có thể khác nhau, ví dụ đối với trẻ có lưỡi to cần chú ý vấn đề tắc nghẽn đường thở. Tỷ lệ tử vong chu sinh ở trẻ có hội chứng BW có thể lên tới 20%, phần lớn do non tháng, bệnh cơ tim, lưỡi to¹. Trong hội chứng Perlman, nguy cơ tử vong sơ sinh là 64%, nguyên nhân

chủ yếu là suy hô hấp do thiếu sản phổi vì bụng căng trương trong thời gian dài và có thể do suy thận kèm theo³.

THEO DÕI SAU SINH

Nhìn chung, ngoài kích thước lớn cùng với các bất thường cấu trúc, trẻ mắc hội chứng tăng trưởng quá mức thường có sự mất cân bằng hormone, khuynh hướng hạ đường huyết, có thể đe dọa tính mạng³. Thêm vào đó, trẻ thường có chỉ số thông minh thấp hơn bình thường, khiếm khuyết năng lực học tập, chậm phát triển tâm thần – vận động, động kinh, dù rằng mức độ có thể dao động từ nhẹ đến nặng và chênh lệch đáng kể trong cùng bệnh lý^{1,2}. Giảm trương lực cơ là triệu chứng thường gặp, được xem là yếu tố góp phần gây chậm phát triển vận động, biểu hiện sớm qua dấu hiệu khó ăn uống và chậm biết đi³.

Trẻ cần được đánh giá tim mạch sau sinh định kỳ qua siêu âm tim và điện tâm đồ. Khác với hội chứng BW hiếm khi có bất thường tim mạch kèm theo, tỷ lệ bất thường tim mạch trong hội chứng SGB có thể tới 50%. Ngoài ra, cần thực hiện siêu âm bụng để kiểm tra và theo dõi các bất thường trong ổ bụng, đặc biệt là thận và tình trạng trào ngược bàng quang niệu quản². Phẫu thuật thường không có vai trò và hiếm khi được chỉ định, chỉ hạn hữu trong trường hợp lưỡi to gây nên các vấn đề hô hấp, ngưng thở khi ngủ, chảy nước mũi kéo dài, khó ăn uống, khó nói, khó phát âm và các vấn đề răng miệng^{2,3}.

Thêm vào đó, vấn đề dài hạn đáng lo ngại nhất là sự gia tăng nguy cơ ung thư trẻ em, điển hình là u Wilms và u nguyên bào gan, nhất là trong hội chứng BW và SGB. Các cơ chế phân tử đa dạng gây nên hội chứng BW đã thúc đẩy việc nghiên cứu nhằm phân tầng nguy cơ và tầm soát khối u dựa trên nền tảng phân tử. Ví dụ, sự tăng methyl hóa ở IC1 liên quan đến tăng nguy cơ khối u ở thai (28%),

chủ yếu là u Wilms, trong khi giảm methyl hóa ở IC2 làm giảm đáng kể nguy cơ khối u xuống còn khoảng 2,6%, với khuynh hướng u nguyên bào gan; các biến thể của *CDKN1C* và hiện tượng UPD nhiễm sắc thể 11 từ cha mang nguy cơ khối u ở mức trung bình, dao động từ 7 – 16%. Các đồng thuận quốc tế khuyến cáo chiến lược tầm soát khối u dựa trên từng kiểu gen, tuy nhiên, việc phân loại dựa trên kiểu gen vẫn còn nhiều tranh cãi. Gần đây, Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Hoa Kỳ (AACR) khuyến cáo tầm soát cho các hội chứng có tăng nguy cơ mắc u Wilms và u nguyên bào gan một cách đồng bộ như sau: siêu âm thận và tuyến thượng thận mỗi 3 tháng từ khi chẩn đoán cho đến khi 7 tuổi để phát hiện sớm u Wilms (và khối u tuyến thượng thận) cùng với khám sức khỏe 2 lần mỗi năm; siêu âm bụng mỗi 3 tháng từ khi chẩn đoán cho đến khi 4 tuổi và định lượng α -fetoprotein máu để tầm soát u nguyên bào gan. Không có chiến lược tầm soát đặc biệt cho các loại u khác, tuy nhiên, siêu âm bụng định kỳ trong 4 năm đầu đời có thể giúp phát hiện sớm các khối sarcoma cơ vân³.

DI TRUYỀN VÀ TÁI LẬP

Nguy cơ tái lập bệnh ở thai kỳ sau phụ thuộc vào từng hội chứng nguyên nhân cũng như cơ chế di truyền. Phần lớn các trường hợp mắc hội chứng tăng trưởng quá mức là tự phát, do đột biến mới xuất hiện, với một tỷ lệ nhỏ là do bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể di truyền từ cha mẹ. Do tính thấm của gen không hằng định, cần khai thác chi tiết tiền sử gia đình và thăm khám cẩn thận ở cha mẹ các dấu hiệu phì đại cục bộ, quan sát mặt, tai nhằm tìm kiếm các bất thường tiềm ẩn. Trong vài trường hợp, có thể cân nhắc khảo sát nhiễm sắc thể của cha mẹ. Nếu không xác định được yếu tố di truyền gây bệnh, nguy cơ tái lập ở thai kỳ sau là thấp, tuy nhiên không

loại trừ khả năng khám tế bào dòng sinh dục hay do hạn chế của các xét nghiệm chẩn đoán hiện có¹.

KẾT LUẬN

Nhìn chung, hội chứng tăng trưởng quá mức là bệnh lý khá hiếm gặp với nguyên nhân phức tạp, trong khi những hiểu biết về bệnh sinh và biểu hiện lâm sàng còn chưa đầy đủ, gây không ít khó khăn cho việc chẩn đoán và quản lý. Nhiều nghiên cứu đoàn hệ lớn đang được thực hiện, nhằm cung cấp thêm dữ liệu về phổ kiểu hình, từ những đặc điểm rõ rệt cho đến tinh vi, cùng với dữ liệu phân tử nhằm tối ưu hóa năng lực chẩn đoán và quản lý xuyên suốt. Vì những ảnh hưởng nghiêm trọng và lâu dài trên cuộc sống người bệnh, chẩn đoán hội chứng tăng trưởng quá mức trước sinh có ý nghĩa khá quan trọng, nhằm định hướng tư vấn di truyền, chăm sóc sơ sinh kịp thời cũng như theo dõi các vấn đề sức khỏe về sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vora N BD. Genetic Considerations in the Prenatal Diagnosis of Overgrowth Syndromes. *Prenatal Diagnosis*. 2009;29(10):923 – 9.
2. Bianchi DW CT, D'Alton ME, và cs *Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient*. 2 ed: Mc Graw Hill Medical; 2010.
3. Manor J LS. Corrigendum: Overgrowth Syndromes—Evaluation, Diagnosis, and Management. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8.
4. Kamien B RA, Poke G, và cs A Clinical Review of Generalized Overgrowth Syndromes in the Era of Massively Parallel Sequencing. *Molecular Syndromology*. 2018;9(2):70 – 82.
5. Cytrynbaum CS SA, Rubin T, và cs Advances in overgrowth syndrome: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith – Wiedemann syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2005;17:740 – 6.
6. CP C. Prenatal findings and the genetic diagnosis of fetal overgrowth disorders: Simpson – Golabi – Behmel syndrome, Sotos syndrome, and Beckwith – Wiedemann syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;51(2):186 – 91.
7. Tatton – Brown K RN. Sotos Syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:264 – 71.
8. M S. Approach to the Diagnosis of Overgrowth Syndromes. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2015;83(10):1175 – 87.
9. Faivre L RT, Laurent N, và cs Prenatal overgrowth and mosaic trisomy 15q25 – qter including the IGF1 receptor gene. *Prenatal Diagnosis*. 2004;24:393 – 5.
10. JM K. Genetic syndromes associated with overgrowth in childhood. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18(3):101 – 5.
11. Kehrer C, Hoischen, A., Menkhaus, R, et al Whole exome sequencing and array – based molecular karyotyping as aids to prenatal diagnosis in fetuses with suspected Simpson – Golabi – Behmel syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 2016;36(10):961–5.
12. JM M. *Molecular Genetics and Prenatal Diagnosis. Genetic Disorders and the Fetus*. 8 ed: Wiley Blackwell; 2021.
13. Tatton–Brown K LC, Yost S, et al Mutations in epigenetic regulation genes are a major cause of overgrowth with intellectual disability *Am J Hum Genet*. 2017;100:725 – 36.
14. Williams D GD, Maizels M Prenatal diagnosis of Beckwith – Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn*. 2005;25:879–84.