

# BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME (BWS)

## MUTACIONES DE *CDKN1C*

**El síndrome Beckwith-Wiedemann (BWS)** es un trastorno raro que envuelve cambios en la región del cromosoma 11p15 que influye el crecimiento antes y después del nacimiento. Algunos de estos cambios actúan directamente en el ADN (**cambios genéticos**). Otros cambios afectan la regulación de los genes de crecimiento y si están activados o apagados (**cambios epigenéticos**). Estos cambios interrumpen el equilibrio normal de la expresión de genes de crecimiento y pueden causar el sobrecrecimiento que se ve en los pacientes con BWS.

### ¿Cómo se controla el crecimiento?

La regulación de los genes de crecimiento es controlada por un proceso que se llama **impronta**, donde el cromosoma de un padre expresa los genes que el cromosoma del otro padre no expresa. La expresión de estos genes es controlada por la **metilación**, que es un marcador en el ADN que actúa como una señal para activar o apagar el gen (similar a un interruptor de luz).

En el cromosoma 11p15, dos regiones improntadas son responsables por el crecimiento, región de control de impresión 1 (IC1) and región de control de impresión 2 (IC2). El cromosoma de la madre expresa genes que señala “no crecer” y el cromosoma del padre expresa genes que señala “crecer”. Normalmente, estas señales y la expresión de los genes están en equilibrio, que resulta en un crecimiento normal y simétrico. En BWS, cambios genéticos afectan la presencia de estos genes de crecimiento y cómo funcionan. Cambios epigenéticos afectan la expresión de estos genes, que pueden causar un aumento en la expresión de señales de “crecer” o una disminución en la expresión de señales de “no crecer”.

### ¿Cómo las mutaciones en *CDKN1C* causan BWS?

Mutaciones en *CDKN1C* son cambios genéticos en el cromosoma 11 que pueden causar BWS. El gen de *CDKN1C* es un gen de “no crecer” que es normalmente expresado en el cromosoma de la madre. Cuando *CDKN1C* es mutado (mutados son cambios aleatorios en el código de ADN de un gen), el gen puede dejar de funcionar correctamente o en algunos casos, no funciona en absoluto. Ya que la señal de “no crecer” está rota, la única señal activa en la célula es la señal de “crecer” del cromosoma del padre. Esto resulta en el crecimiento excesivo en las células.

### ¿Cuál es el riesgo de tumor asociado con las mutaciones de *CDKN1C* en BWS? ¿Cómo se maneja este riesgo?

Pacientes con mutaciones de *CDKN1C* tienen un riesgo de tumor intermedio (6,9% - 8,8%). Los tumores más frecuentes son el tumor de Wilms (un tumor de los riñones) y hepatoblastoma (un tumor en el hígado). Específicamente en los pacientes con mutaciones de *CDKN1C*, sin embargo, se ve también (~2,8%) el neuroblastoma (un tumor afectando el sistema nervioso). Manejamos el riesgo de tumores por métodos de detección en los pacientes con mutaciones en el *CDKN1C*. Las pautas de la Asociación Americana de Investigación Sobre el Cáncer (AACR) recomiendan la detección de tumores en todos los pacientes con BWS, desde el nacimiento o en el tiempo de la diagnosis. La detección incluye:

#### Examen de ultrasonido

- Ultrasonido abdominal completo cada 3 meses hasta los 4 años
- Ultrasonido de los riñones cada 3 meses a partir de la edad 4-7 años

#### Examen de alfafetoproteína (AFP)

- Medida de AFP cada 3 meses hasta los 4 años

## Detección del neuroblastoma

- Pruebas de VMA/HVA en la orina cada 3 meses hasta los 6 años
- Rayos X del pecho cada 3 meses hasta los 6 años
- Pruebas de VMA/HVA y rayos X cada 6 meses a partir de la edad 6-10 años

Autores: Jennifer Kalish, MD PhD y Kelly Duffy, MPH

Traducido por: Brian Sajorda y Evan Hathaway