

# BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME (BWS)

## Mutações no gene CDKN1C

A **síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)** é uma doença genética rara causada por alterações em uma região do cromossomo 11 denominada 11p15 que influencia o crescimento pré e pós-natal. Algumas dessas alterações atuam diretamente no próprio DNA (**alterações genéticas**). Outras alterações afetam a regulação dos genes de crescimento e se eles estão “ligados” ou “desligados” (**alterações epigenéticas**). Essas alterações mudam o equilíbrio normal da expressão do gene do crescimento e levam ao excesso de crescimento observado em pacientes com SBW.

### Como o crescimento é controlado?

A regulação dos genes de crescimento é controlada por um processo chamado de **“imprinting”** (região “imprintada”), onde o cromossomo de um dos genitores expressa alguns genes que o cromossomo do outro genitor não expressa. A expressão desses genes é controlada pela **metilação**, que é um marcador no DNA que atua como um sinal para “ligar” ou “desligar” o gene (semelhante a um interruptor de luz).

No cromossomo 11p15, existem duas regiões “imprintadas” responsáveis pelo crescimento, região de controle de imprinting 1 (IC1) e a região de controle de imprinting 2 (IC2). O cromossomo da mãe expressa genes que sinalizam “não crescer” e o cromossomo do pai expressa genes que sinalizam “crescer”. Normalmente, esses sinais e a expressão desses genes são equilibrados, o que resulta em crescimento normal e simétrico. Na SBW, alterações genéticas afetam a presença desses genes de crescimento e como eles funcionam. Alterações epigenéticas afetam a expressão desses genes e podem causar um aumento na expressão dos sinais “crescer” ou uma diminuição na expressão dos sinais “não crescer”.

### Como as mutações em CDKN1C causam SBW?

As mutações no gene CDKN1C são alterações genéticas no cromossomo 11 que podem causar a SBW. O gene CDKN1C é um gene que sinaliza “não crescer” que normalmente é expresso no cromossomo da mãe. Quando CDKN1C é mutado (**as mutações** são alterações aleatórias no código de DNA de um gene), o gene pode parar de funcionar corretamente ou, em alguns casos, não funciona de forma alguma. Como o sinal “não crescer” está quebrado, o único sinal ativo na célula é o sinal “crescer” do cromossomo do pai. Isso resulta em aumento de crescimento da célula.

### Qual é o risco de tumor associado a mutações CDKN1C na SBW? Como manejamos esse risco?

Os pacientes com mutações no gene CDKN1C apresentam risco intermediário de tumor (6,9% - 8,8%) (Brioude, Lacoste et al., 2013, Maas, Vansenne et al., 2016, Mussa, Molinatto et al., 2016). Os tumores mais frequentemente observados em pacientes com BWS são tumor de Wilms (um tipo de tumor renal) e hepatoblastoma (um tipo de tumor do fígado). Em pacientes com mutações CDKN1C especificamente, no entanto, o neuroblastoma (um tumor que afeta o sistema nervoso) também foi observado em torno de aproximadamente 2,8% dos pacientes (Maas et al., 2016). Nós administramos esse risco nos pacientes com mutações CDKN1C realizando o rastreamento para tumores nestes pacientes. As diretrizes da Associação Americana de Pesquisa do Câncer (AACR) recomendam triagem tumoral para todos os pacientes com BWS começando no nascimento ou no momento do diagnóstico (Kalish, Doros et al., 2017, Kamihara, Bourdeaut et al., 2017).

Este rastreamento inclui:

Exames de ultra-sonografia:

- Ultra-sonografia abdominal total a cada 3 meses até a idade de 4 anos
- Ultra-sonografia renal a cada 3 meses desde a idade de 4 a 7 anos

Dosagem de alfa-fetoproteína (AFP)

- Dosagem sérica de AFP a cada 3 meses até os 4 anos de idade

Rastreamento para o Neuroblastoma:

- Dosagem urinária de 24hs de ácido vanilmandélico (VMA) e de ácido homovanílico (HVA) a cada 3 meses até a idade de 6 anos
- Radiografia de tórax a cada 3 meses até a idade de 6 anos
- Urina VMA / HVA e Radiografia de tórax a cada 6 meses de 6 a 10 anos

## Referências:

Brioude, F., A. Lacoste, I. Netchine, M. P. Vazquez, F. Auber, G. Audry, M. Gauthier-Villars, L. Brugieres, C. Gicquel, Y. Le Bouc and S. Rossignol (2013). “Beckwith-Wiedemann syndrome: growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance.” *Horm Res Paediatr* **80**(6): 457-465.

Kalish, J. M., L. Doros, L. J. Helman, R. C. Hennekam, R. P. Kuiper, S. M. Maas, E. R. Maher, K. E. Nichols, S. E. Plon, C. C. Porter, S. Rednam, K. A. P. Schultz, L. J. States, G. E. Tomlinson, K. Zelle and T. E. Druley (2017). “Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma.” *Clin Cancer Res* **23**(13): e115-e122.

Kamihara, J., F. Bourdeaut, W.D. Foulkes, J. J. Molenaar, Y. P. Mosse, A. Nakagawara, A. Parareda, S. R. Scollon, K. W. Schneider, A. H. Skalet, L. J. States, M. F. Walsh, L. R. Diller and G. M. Brodeur (2017). “Retinoblastoma and Neuroblastoma Predisposition and Surveillance.” *Clin Cancer Res* **23**(13): e98-e106.

Maas, S. M., F. Vansenne, D. J. Kadouch, A. Ibrahim, J. Bliiek, S. Hopman, M. M. Mannens, J. H. Merks, E. R. Maher and R. C. Hennekam (2016). “Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups.” *Am J Med Genet A* **170**(9): 2248-2260.

Mussa, A., C. Molinatto, G. Baldassarre, E. Riberi, S. Russo, L. Larizza, A. Riccio and G. B. Ferrero (2016). “Cancer Risk in Beckwith-Wiedemann Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis Outlining a Novel (Epi)Genotype Specific Histotype Targeted Screening Protocol.” *J Pediatr* **176**: 142-149 e141.

Os materiais de educação para pacientes e suas famílias fornecem informações educacionais para ajudá-los. Você não deve confiar nessa informação como um conselho médico profissional ou para substituir qualquer relacionamento com seu médico ou profissional de saúde.

Traduzido por: Dra. Vera Ayres Meloni