

BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME (BWS)

IC1 GANHO DE METILAÇÃO

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”.

O que significa “IC1 ganho de metilação”?

O ganho de metilação (ou **hipermetilação**) na região de controle de imprinting 1 (IC1) é uma mudança epigenética que causa um aumento na expressão de genes que sinalizam “crescer”. Esse aumento causa um desequilíbrio entre os genes que sinalizam “não crescer” e “crescer” resultando em excesso de crescimento. A região IC1 também pode ser referida como IC1, H19, H19 / IGF2 ou DMRI. Esta mudança epigenética geralmente não é herdada (o que significa que geralmente não é transmitido de pai para filho).

Qual é o risco de tumor associado ao IC1 SBW? Como manejamos esse risco?

Os pacientes com IC1 apresentam alto risco de tumor (22,8% - 28,6%) (Brioude, Lacoste et al., 2013, Maas, Vansenne et al., 2016, Mussa, Molinatto et al., 2016). Os tumores mais frequentemente observados em pacientes com SBW são tumor de Wilms (um tumor dos rins) e hepatoblastoma (um tumor do fígado). O tumor de Wilms é visto mais frequentemente em pacientes IC1 do que o hepatoblastoma (Maas et al., 2016). Nós manejamos esse risco para tumores selecionando os pacientes com IC1. As diretrizes da Associação Americana de Pesquisa do Câncer (AACR) recomendam o rastreamento tumoral para todos os pacientes com SBW começando no nascimento ou no momento do diagnóstico (Kalish, Doros et al., 2017). O rastreamento inclui:

Triagem com ultrasonografia

- Ultrasonografia abdominal completa a cada 3 meses até a idade de 4 anos
- Ultrasonografia renal a cada 3 meses desde a idade de 4 a 7 anos

Triagem com dosagem de alfa-fetoproteína (AFP)

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



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. Zelley 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.

Maas, S. M., F. Vansenne, D. J. Kadouch, A. Ibrahim, J. Bliet, 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 ajuda-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