

# BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME (BWS)

## IC2 PERDA 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 “IC2 perda de metilação”?

A perda de metilação (ou **hipometilação**) na região de controle de impressão 2 (IC2) é uma mudança epigenética que causa uma diminuição na expressão de genes que sinalizam “não crescer”. Isso causa um desequilíbrio na regulação entre os genes “não crescer” e “crescer” resultando em crescimento excessivo. A região IC2 também pode ser referida como ICR2, LIT1, DMR2 ou KvDMR. 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 a IC2 SBW? Como manejamos esse risco?

Pacientes com IC2 por perda de metilação têm menor risco de tumor (2,5% - 3,1% de risco) (Brioude, Lacoste et al., 2013, Maas, Vansenne et al., 2016, Mussa, Molinatto et al., 2016). O tipo de tumor mais comum é hepatoblastoma. O tumor de Wilms é raro em pacientes IC2, embora casos tenham sido relatados. Outros tipos mais raros de tumores podem ocorrer nos pacientes com IC2 por perda de metilação. Manejamos esse risco selecionando pacientes com IC2 para rastreamento de tumores. As diretrizes da Associação Americana de Pesquisa do Câncer (AACR) recomendam o rastreio tumoral para todos os pacientes com BWS 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



## References:

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.

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 Hi totype 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