

BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME (BWS)

ISODISSOMIA UNIPARENTAL PATERNA (DUPp)

A **síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW)** é uma doença 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 é “isodissomia uniparental paterna” (DUPp)?

A isodissomia uniparental paterna (DUPp) é uma alteração genética na qual uma criança recebe as duas cópias dos cromossomos 11 do pai. Normalmente, um bebê receberá uma cópia de cada cromossomo, uma cópia de cada cromossomo de sua mãe e uma cópia de cada cromossomo de seu pai. No DUPp, existem algumas células com duas cópias da região do cromossomo 11p15 do pai e essas células não têm a cópia da região 11p15 do cromossomo da mãe. Na DUPp, IC1 e IC2 são afetados e resultam em um aumento nos sinais de “crescer” e diminuem nos sinais “não crescer”.

Qual é o risco de tumor associado a DUPp? Como manejamos esse risco?

Os pacientes com DUPp têm um risco para desenvolvimento de tumor de intermediário a alto (13,8% - 17,3% de risco) (Brioude, Lacoste et al., 2013, Maas, Vansenne et al., 2016, Mussa, Molinatto et al., 2016). Os tumores mais frequentemente observados em pacientes com SBW pó DUPp são tumor de Wilms (tumor renal) e hepatoblastoma (tumor de fígado). Nós manejamos esse risco rastreando os pacientes com DUPp para tumores. As diretrizes da Associação Americana de Pesquisa do Câncer (AACR) recomendam o rastreamento tumoral para todos os pacientes com BWS começando no nascimento ou no momento do diagnóstico (Kalish, Doros et al., 2017). Esta triagem inclui:

Triagem com ultrasonografia

- Ultra-sonografia abdominal completa 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

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.

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