

# A CORRELAÇÃO FENOTÍPICA E GENOTÍPICA DA SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

## THE PHENOTYPIC AND GENOTYPIC CORRELATION OF BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME

LEONE ALVES **GARCIA**<sup>1</sup>, PÂMELA GRAÇA QUINTÃO **FERREIRA**<sup>1</sup>, MEIRE ASTORFINA DE **VASCONCELOS**<sup>1</sup>, FERNANDA AMPARO **RIBEIRO**<sup>1</sup>, FERNANDA FREITAS **PINHEIRO**<sup>1</sup>, JOSÉ VENTURA AMARANTE **RAMOS**<sup>1</sup>, RÔMULO VASCONCELLOS RIBEIRO **MATOS**<sup>2</sup>, SAMUEL SOARES DA **SILVA**<sup>3\*</sup>

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MINAS); 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 3. Médico, formado pela Universidade José do Rosário Vellano, pós graduação Lato Sensu pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro –UFTM em Gestão do Cuidado em Saúde da Família.

\* Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Rua do Rosário, 1081, Angola, Betim, Minas Gerais, Brasil. CEP: 32604-115. [samu.soares.sss@gmail.com](mailto:samu.soares.sss@gmail.com)

Recebido em 19/03/2021. Aceito para publicação em 07/05/2021

### RESUMO

A síndrome de Beckwith-Wiedemann é um transtorno de crescimento excessivo em crianças envolvendo uma predisposição ao desenvolvimento de tumor, a síndrome exibe heterogeneidade molecular etiológica, e algumas alterações moleculares se correlacionam com características fenotípicas específicas. A desregulação da expressão do gene impresso na região do cromossomo 11p15.5 pode resultar no fenótipo da síndrome de Beckwith-Wiedemann. As características marcantes da síndrome incluem onfalocelo, exomfalos, macroglossia e macrosomia e gigantismo. As características mais comuns são macrosomia e poliidrâmnio e metade das crianças afetadas nascem prematuras. As crianças com a síndrome de Beckwith-Wiedemann apresentam risco aumentado de mortalidade associado à neoplasia, como o tumor de Wilms e o hepatoblastoma, mas também o neuroblastoma, o carcinoma adrenocortical e o rabiomiossarcoma, bem como uma grande variedade de outros tumores.

**PALAVRAS-CHAVE:** Síndrome de Beckwith-Wiedemann; Fenótipo; Genótipo; Genes.

### ABSTRACT

Beckwith-Wiedemann syndrome is an overgrowth disorder in children involving a predisposition to tumor development, the syndrome exhibits etiological molecular heterogeneity, and some molecular changes correlate with specific phenotypic characteristics. Deregulation of the expression of the gene printed on the 11p15.5 chromosome region may result in the Beckwith-Wiedemann syndrome phenotype. The hallmark features of the syndrome include omphalocele, exomphalos, macroglossia, macrosomia, and gigantism. The most common features are macrosomia and polyhydramnios and half of the affected children are born premature. Children with Beckwith-Wiedemann syndrome have an increased risk of mortality associated with neoplasia, such as Wilms'

tumor and hepatoblastoma, but also neuroblastoma, adrenocortical carcinoma and rhabdomyosarcoma, as well as a wide variety of other tumors.

**KEYWORDS:** Beckwith-Wiedemann Syndrome; Phenotype; Genotype; Genes.

### 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) é um transtorno de crescimento excessivo pediátrico envolvendo uma predisposição ao desenvolvimento de tumor<sup>1</sup>, a apresentação clínica é altamente variável e alguns casos não apresentam as características originalmente descritas por Beckwith e Wiedemann<sup>2</sup>. A SBW exibe heterogeneidade molecular etiológica, e algumas alterações moleculares se correlacionam com características fenotípicas específicas de SBW.

A SBW é um transtorno panétnico com uma prevalência populacional estimada de 1 em 10.300 a 13.700<sup>3</sup>, que representa uma subestimativa porque os fenótipos mais suaves podem não ser determinados. A prevalência é igual em homens e mulheres, com a notável exceção de um aumento na frequência de gêmeos monozigóticos do sexo feminino versus gêmeos monozigóticos do sexo masculino<sup>4</sup>. A SBW geralmente ocorre esporadicamente, mas a transmissão familiar ocorre em aproximadamente 15% dos casos. A subfertilidade e o uso de tecnologia de reprodução assistida está associada a um risco aumentado de distúrbios de imprinting, com um risco 10 vezes maior de SBW visto em nascidos vivos de tecnologia de reprodução assistida em comparação com a concepção natural em um estudo italiano<sup>5</sup>.

O presente artigo tem como objetivo correlacionar fenotipicamente e genotipicamente a Síndrome de Beckwith-Wiedemann a fim de informar os profissionais de saúde sobre a síndrome para facilitar o diagnóstico e tratamento da doença.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Beckwith-Wiedemann Syndrome; Phenotype; Genotype; Genes. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 29 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1964 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre a correlação fenotípica e genotípica da Síndrome de Beckwith-Wiedemann. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Geneticamente são expressos os alelos herdados materna e paternalmente de cada par de genes autossômicos, aproximadamente 100 genes em todo o genoma são conhecidos por serem impressos, com muitos mais previstos<sup>6</sup>. Os genes impressos são expressos monoalelicamente em um pai de maneira específica de origem, para um determinado par de genes impressos, um alelo parental é expresso exclusiva ou preferencialmente, enquanto o outro alelo é silenciado ou fracamente expresso, a impressão genômica é regulada por mecanismos epigenéticos, como RNAs não codificantes e modificações químicas extrínsecas à sequência de nucleotídeos primária, como metilação do DNA e modificações da cauda da proteína histona. Os diferentes estados de metilação do DNA e de modificação de histonas sustentam a expressão ou

silenciamento de alelos impressos, os alelos impressos demonstram metilação diferencial do DNA. Os genes impressos ocorrem em grupos conhecidos como domínios impressos e são regulados *em cis* (no mesmo cromossomo) por centros de impressão (ICs), os ICs são compostos por regiões diferencialmente metiladas (DMRs) de DNA.

A desregulação da expressão do gene impresso na região do cromossomo 11p15.5 pode resultar no fenótipo SBW<sup>7</sup>. Os genes SBW críticos nessa região incluem fator de crescimento semelhante à insulina 2 (*IGF2*), *H19*, inibidor da quinase dependente de ciclina 1C (*CDKN1C*), canal de potássio, membro da subfamília semelhante a KQT controlado por voltagem 1 (*KCNQ1*) e transcrito *sobreposto de KCNQ1* 1 (*KCNQ1OT1* ou transcrição intrônica de QT longo 1). Uma alteração molecular do cromossomo 11p15 é identificada em apenas aproximadamente 80% dos indivíduos com SBW, devido ao mosaicismosomático para algumas das alterações moleculares. Loci genômicos fora da região do cromossomo 11p15.5 também foram implicados na etiologia da SBW, o domínio da pirina da família NLR contendo o gene 2 (*NALP2*) no cromossomo 19 pode modular a impressão na região do cromossomo 11p15.5. Além disso, descobriu-se que um bebê com características de SBW tinha uma grande deleção do cromossomo 7<sup>8</sup>, esta deleção incluiu o gene da proteína 10 ligada ao receptor do fator de crescimento (*GRB10*), um gene impresso que inibe as atividades de promoção do crescimento da insulina e dos fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 e 2, ligando-se aos receptores para essas moléculas, receptor de insulina e receptor do fator de crescimento 1 semelhante à insulina. As deleções do cromossomo 18q também foram relatadas em indivíduos com algumas características de SBW e atraso no desenvolvimento<sup>9</sup>.

O domínio 1 da região do cromossomo 11p15.5 é o domínio telomérico impresso que contém os genes impressos *H19* e *IGF2*. O *H19* é um RNA não traduzido que pode funcionar como um gene supressor de tumor, o *IGF2* é um potente fator de crescimento fetal. A superexpressão de *IGF2* é considerada um fator determinante no desenvolvimento de SBW, *H19* e *IGF2* são genes impressos expressos reciprocamente, com *H19* expresso maternalmente e *IGF2* expresso paternalmente. A expressão de genes dentro deste domínio é regulada por um IC a montante de *H19* chamado IC1, a IC1 é normalmente metilado no alelo paterno e não metilado no alelo materno, a regulação da transcrição é realizada pela ligação do fator de ligação CCCTC da proteína isolante de dedo de zinco (*CTCF*) à sua sequência de consenso dentro de IC1. O *CTCF* apenas se liga à sequência não metilada, alelo materno, e modula a interação dos potenciadores a jusante que interagem com os promotores *H19* e *IGF2*, em torno de 20% dos pacientes com SBW e ganho de metilação de IC1 isolado carregam variantes de nucleotídeo único ou microdeleções que afetam o fator de transcrição de

ligação ao octâmero 4, OCT4, ou locais de ligação do fator de transcrição da região determinante do sexo Y (SRY) -box 2 (SOX2). O fenótipo depende da origem parental da alteração genômica e do envolvimento dos locais de ligação do fator de transcrição, essas novas alterações genômicas continuam a ser descritas em ambos os domínios impressos em 11p15.5, o domínio 2 é o domínio impresso centromérica que contém os genes impressos *CDKN1C*, *KCNQ1*, e *KCNQ1OT1*, a regulação deste domínio é controlada por um centro de impressão, IC2, localizado no íntron 10 do gene *KCNQ1*. O IC2 é uma região diferencialmente metilada<sup>10</sup> que contém o promotor para *KCNQ1OT1*, um RNA não codificador com função reguladora. Na SBW, a perda de metilação em IC2 resulta na expressão bialélica do *KCNQ1OT1* normalmente expresso paternalmente, indivíduos com SBW e perda de metilação em IC2 reduziram a expressão de *CDKN1C*. Em alguns casos de SBW, a perda de metilação em IC2 está associada a alterações de metilação em várias regiões impressas em todo o genoma<sup>11</sup>.

Os diversos mecanismos diferentes podem levar a SBW por meio de alterações epigenéticas ou genéticas nos domínios impressos do cromossomo 11p15.5. Essas modificações mudam as contribuições relativas dos alelos parentais<sup>7,11</sup> e incluem duplicações específicas dos pais da origem, translocações, inversões, microdeleções, microduplicações, alterações de metilação do DNA em IC1 ou IC2 e dissomia uniparental (UPD). O UPD refere-se à presença de duas regiões cromossômicas homólogas de um dos pais e nenhuma do outro. As alterações moleculares podem ser detectadas em indivíduos com SBW como a perda de metilação em IC2, UPD 11 paterno, ganho de metilação em IC1, mutação de *CDKN1C*, duplicação paterna e inversão materna ou translocação envolvendo a banda p15.5 do cromossomo 11. Em alguns casos de SBW, as alterações na metilação do DNA estão associadas a alterações genômicas, estes geralmente envolvem IC1 e apenas raramente IC2, as alterações genômicas com ou sem mudanças na metilação são importantes por causa de sua herdabilidade, alterações epigenéticas que envolvem tanto IC1 quanto IC2 geralmente indicam UPD paterna para um segmento cromossômico incluindo a região 11p15.5<sup>7,12</sup>.

Os estudos demonstram que a UPD segmentar do cromossomo 11 surja de um evento de recombinação somática pós-zigótica e, portanto, uma distribuição em mosaico dessa mudança molecular é encontrada na maioria dos casos. Raramente, o teste de microarray realizado por uma razão clínica não relacionada ao SBW revela uma variação no número de cópias, microdeleção ou microduplicação, envolvendo 11p15.5. Em tais situações, um diagnóstico clínico de SBW não seria atribuído quando uma avaliação cuidadosa não revelar quaisquer achados clínicos associados a SBW. No entanto, a vigilância do tumor é sugerida, visto que o tumor de Wilms foi relatado em crianças com alterações moleculares 11p15.5

constitucionais na ausência de outras características clínicas de SBW<sup>13</sup>.

As características marcantes da SBW incluem onfalocele, exomfalos, macroglossia e macrosomia, gigantismo<sup>2,3,13</sup>, no entanto, existe uma heterogeneidade clínica significativa. As descobertas associadas ao SBW incluem a macrosomia, a hemihiperplasia, a macroglossia, a onfalocele / hérnia umbilical / diástase do músculo reto, os vincos do lóbulo da orelha linear anterior, cavidades da orelha helicoidal posterior, a visceromegalia envolvendo um ou mais órgãos intra-abdominais, incluindo fígado, baço, rins, glândulas adrenais e pâncreas, os tumores embrionários na infância, a citomegalia do córtex adrenal fetal, as anormalidades renais, incluindo anomalias estruturais, nefromegalia, nefrocalcinose, desenvolvimento posterior de rim esponjoso medular, a fenda palatina, a hipoglicemia neonatal, o nevo facial simplex e outras malformações vasculares, as facies característica, incluindo hipoplasia do meio da face e vincos infraorbitais, a cardiomegalia, anomalias cardíacas estruturais e a idade óssea avançada.

As características mais comuns de SBW, observadas no pré-natal são macrosomia em 90% e poliídramnio em 50%, 50% dos bebês afetados nascem prematuros. O cordão umbilical pode ser longo e a placenta pode ter em média quase o dobro do peso normal para a idade gestacional. As manifestações de SBW foram observadas em aproximadamente um terço dos fetos nascidos vivos de gestações complicadas por displasia mesenquimal placentária, que é um fenótipo placentário cístico distinto<sup>14</sup>.

A macroglossia e macrosomia geralmente estão presentes no nascimento, embora o início pós-natal de cada uma dessas características seja às vezes observado. A altura adulta geralmente permanece na faixa superior do normal, apesar do rápido crescimento na primeira infância, a taxa de crescimento geralmente diminui por volta dos sete a oito anos de idade. Quando presente, a hemi-hiperplasia é geralmente apreciada no nascimento, mas pode se tornar mais ou menos evidente à medida que a criança cresce, o supercrescimento lateralizado isolado foi sugerido como um descritor alternativo desse recurso. A hemi-hiperplasia pode afetar regiões segmentares do corpo ou órgãos e tecidos específicos, quando vários segmentos estão envolvidos, a hemi-hiperplasia pode ser limitada a um lado do corpo ou envolver lados opostos do corpo<sup>15</sup>.

A hipoglicemia neonatal está bem documentada, apresenta um risco significativo de sequelas de desenvolvimento se for grave e não detectado ou não tratado. Nas gestações consideradas de risco aumentado para SBW devido a uma história familiar positiva ou detecção de onfalocele fetal na ultrassonografia, o recém-nascido deve ser avaliado para hipoglicemia. A maioria dos casos de hipoglicemia é leve e transitória, no entanto, raramente, a hipoglicemia pode persistir e ser refratária ao

tratamento, o início tardio da hipoglicemia também é raramente observado.

Os defeitos da parede abdominal anterior, incluindo onfalocelo, hérnia umbilical e diástase do reto, são comuns. A cardiomegalia é comumente detectada na infância se uma radiografia de tórax for feita, mas isso geralmente se resolve sem tratamento, existem raros relatos de cardiomiopatia. As anomalias renais incluem displasia medular, sistema coletor duplicado, nefrocalcinose, nefrolitíase, rim esponjoso medular, alterações císticas e nefromegalia<sup>16</sup>. A hipercaliúria pode ser encontrada em crianças com SBW, mesmo na ausência de anormalidades renais visualizadas por ultrassom<sup>16</sup>.

As crianças com SBW apresentam risco aumentado de mortalidade associado à neoplasia, os mais comuns observados são o tumor de Wilms e o hepatoblastoma, mas também o neuroblastoma, o carcinoma adrenocortical e o rabdomiossarcoma, bem como uma grande variedade de outros tumores, tanto malignos quanto benignos. O risco estimado para o desenvolvimento de tumor em crianças com SBW é de 7,5% com uma gama de riscos entre 4 e 21%. Esse risco aumentado de neoplasia concentra-se nos primeiros oito anos de vida, o desenvolvimento de tumor é incomum em indivíduos afetados com mais de oito anos de idade. O desenvolvimento é geralmente normal em crianças com SBW, a menos que haja uma anormalidade cromossômica<sup>17</sup>, uma anormalidade da fossa posterior ou uma história de hipóxia ou hipoglicemia significativa não tratada. Os problemas neurocomportamentais, como transtorno do espectro do autismo, foram relatados com maior frequência em crianças com SBW<sup>18</sup>, no entanto, esses casos foram verificados apenas por relatório dos pais.

Os estudos não demonstraram critérios diagnósticos de consenso para SBW, embora a presença de um subconjunto de achados característicos seja usada para conferir um diagnóstico clínico. O fenótipo de SBW é altamente variável e pode incluir apenas duas das características clínicas reconhecidas, aproximadamente 15% dos casos de SBW são familiares. Assim, informações direcionadas devem ser obtidas a respeito da história familiar, incluindo características dos pais durante a infância, uma vez que podem se normalizar com o tempo. Além disso, o tipo de concepção e achados relacionados à gravidez, como polidrâmnio, displasia mesenquimal placentária e prematuridade, devem ser verificados. Dada a variabilidade clínica na SBW com os desafios decorrentes na determinação do tratamento médico, uma abordagem foi desenvolvida para apoiar o processo de diagnóstico<sup>19</sup>. No entanto, crianças com fenótipos leves ainda apresentam risco aumentado de desenvolvimento de tumor. Assim, deve haver um alto índice de suspeita ao avaliar crianças com características clínicas mínimas no espectro fenotípico de SBW, particularmente se houver uma história familiar positiva, nesses casos, o manejo médico antecipado e o teste molecular devem ser considerados.

A análise de sonda de ligação múltipla sensível à metilação (MS-MLPA) é o método mais robusto clinicamente disponível para detectar a maioria das etiologias epigenéticas e genéticas associadas ao SBW. O MS-MLPA detecta microdeleções e microduplicações e alterações na dosagem do gene e metilação do DNA, incluindo dissomia uniparental (UPD). O mosaïcismo somático associado ao UPD pode levar a sinais fracos no MS-MLPA, a UPD pode ser confirmada pela análise de repetições tandem curtas quando é sugerida por alterações de metilação em ambos os centros de impressão 1 e 2 (IC1 e IC2). Além disso, a falha em detectar uma alteração de metilação ou UPD em um tecido não é conclusiva, especialmente em casos envolvendo hemi-hiperplasia. Portanto, o teste de pelo menos duas populações de células, por exemplo, leucócitos e pele, deve ser considerado. O MS-MLPA pode não detectar o mosaïcismo somático para 11p15 UPD, por isso, o teste usando matrizes de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) deve ser realizado em paralelo para apoiar a interpretação dos dados de metilação IC1 e IC2<sup>20</sup>.

A análise do cariótipo é necessária para detectar as translocações e inversões raras de novo e transmitidas pela mãe e também detectará duplicações paternas do cromossomo 11p15.5 associadas ao BWS. As translocações e inversões quase sempre interrompem o canal de potássio do gene *KCNQ1* ativado por voltagem<sup>10,20</sup> e geralmente não são detectáveis por MS-MLPA, porque a maioria não demonstra alterações no número de cópias do DNA ou alterações na metilação do DNA. O sequenciamento de DNA é necessário para detectar alterações genômicas no gene *CDKN1C* associado ao SBW. As mutações em *CDKN1C* são vistas esporadicamente 5% e em linhagens autossômicas dominantes modificadas por pais preferenciais de transmissão específica de origem 40%. As indicações para o teste pré-natal podem incluir um filho anterior com SBW ou uma história familiar positiva de SBW, o teste pré-natal pode ser realizado por biópsia de vilos coriais (CVS) ou amniocentese, se a anormalidade citogenética ou genômica no membro da família afetado for conhecida. A análise epigenética do cromossomo 11p15.5 em amniócitos é suficientemente confiável para o diagnóstico pré-natal, com a cautela de que o mosaïcismo pode confundir a confiabilidade do resultado do teste<sup>21</sup>. A análise das alterações de metilação em CVS requer validação adicional antes que isso possa ser oferecido como um teste clínico, uma vez que o status de metilação do cromossomo 11p15.5 ICs é conhecido por variar significativamente em tecidos extra-embrionários no início da gravidez.

A apresentação de um recém-nascido com grandes parâmetros de crescimento, macroglossia ou hipoglicemia devem levar a um exame clínico abrangente, seguido por investigações relevantes, vários distúrbios endócrinos e síndromes de crescimento excessivo devem ser considerados no

diagnóstico diferencial, incluindo diabetes mellitus materno e hipotireoidismo congênito.

As diversas síndromes genéticas têm características em comum com SBW, mas podem ser distinguidas por testes genéticos, testes auxiliares e acompanhamento para o aparecimento de características definidoras, a neurofibromatose tipo 1, Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, Síndrome de Proteus, supercrescimento lipomatoso congênito, malformações vasculares, nevos epidérmicos, anomalias espinhais / esqueléticas / escoliose (CLOVES) e a malformação megalencefalia-capilar (MCAP) são todas síndromes que podem ter hemi-hiperplasia associada, e a síndrome de Perlman, a síndrome de Sotos, a síndrome de Simpson-Golabi-Behmel e a hemi-hiperplasia isolada estão todas associadas a um risco aumentado de tumor de Wilms.

O diagnóstico diferencial inclui hemihiperplasia isolada, deve-se avaliar a presença de achados clínicos que possam indicar diagnóstico sindrômico, para pacientes com assimetria como achado isolado, é importante determinar se a assimetria representa supercrescimento (hemi-hiperplasia) ou diminuição do crescimento (hemi-hipoplasia), uma vez que este último não está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de tumor. O teste molecular pode esclarecer que a hemi-hipoplasia está algumas vezes associada à hipometilação do centro de impressão (IC) 1, enquanto a hemi-hiperplasia está associada à hipermetilação de IC1 ou dissomia uniparental do cromossomo 11p15.5 (UPD)<sup>22</sup>. O teste de UPD em todo o genoma é aconselhado se as características de SBW estiverem associadas a descobertas adicionais sugestivo de uma etiologia genômica complexa, síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, síndrome de Costello, síndrome de Perlman, síndrome de Sotos e síndrome de Weaver.

As avaliações a seguir são aconselhadas para estabelecer a extensão da doença em um indivíduo com diagnóstico de SBW, como avaliação da suficiência das vias aéreas na presença de macroglossia, avaliação por um especialista em alimentação se a macroglossia causa dificuldades significativas na alimentação, avaliação de neonatos para hipoglicemia; avaliação por um endocrinologista pediátrico se a hipoglicemia for grave ou persistir além dos primeiros dias de vida, exame de ultrassom abdominal para avaliar organomegalia, anormalidade estrutural e tumores. Um exame de imagem de base de ressonância magnética ou tomografia computadorizada do abdômen para triagem de tumores pode ser considerado no momento do diagnóstico ou posteriormente<sup>23</sup>, avaliação cardíaca abrangente, incluindo eletrocardiograma e ecocardiograma antes de qualquer procedimento cirúrgico ou quando houver suspeita de anormalidade cardíaca na avaliação clínica e ensaio de alfa fetoproteína no momento do diagnóstico inicial para avaliar hepatoblastoma.

Em pacientes com SBW a hipoglicemia deve ser monitorada nos primeiros dias de vida por meio de

medições aleatórias de glicose no sangue para detectar hipoglicemia assintomática e ter um índice mais alto de suspeita e consciência de sinais clínicos de hipoglicemia, a triagem de problemas de desenvolvimento como parte da rotina de cuidados infantis, especialmente quando houver uma história de hipoglicemia, prematuridade ou evidência de duplicação do cromossomo 11p15.5. O exame de ultrassonografia abdominal a cada três meses até a idade de quatro anos e, em seguida, ultrassonografia renal incluindo as glândulas supra-renais a cada três meses até o sétimo ano, é recomendado, além de medir a concentração sérica de alfafetoproteína a cada dois a três meses nos primeiros quatro anos de vida para a detecção precoce de hepatoblastoma. Esta recomendação pode ser revisada se houver replicação de um estudo sugerindo que o rastreamento do hepatoblastoma até os 30 meses de idade captura todos os casos de hepatoblastoma<sup>24</sup>.

#### 4. DISCUSSÃO

Uma série de alterações genéticas ou epigenéticas em genes reguladores de crescimento no cromossomo 11p15.5 estão associadas a correlações específicas de fenótipo- (epi) genótipo e diferentes riscos de herança. Os indivíduos com dissomia uniparental (UPD) de 11p15.5 ou ganho de metilação no centro de impressão *H19* (IC1) apresentam o maior risco de desenvolvimento de tumor, principalmente tumor de Wilms ou hepatoblastoma, em torno de 16 e 30%, respectivamente, mas também outros incluindo alguns tumores benignos. Aqueles com perda de metilação materna em IC2 também apresentam um risco aumentado de aproximadamente 2,6% para tumores. Anteriormente, o risco de tumor de Wilms em crianças com perda de metilação materna em IC2 era raramente relatado. No entanto, o tumor de Wilms já foi relatado em várias crianças com SBW e perda de metilação materna em IC2. Além disso, hepatoblastoma foi relatado em crianças com perda de metilação materna em IC2<sup>25</sup>, a falta de consenso internacional com relação à interpretação desses achados gerou recomendações divergentes com relação à prática clínica para vigilância de tumores.

Os indivíduos com mutações em *CDKN1C* têm um risco baixo, mas aumentado de formação de tumor, principalmente com neuroblastoma relatado. Além disso, aqueles com alterações citogeneticamente visíveis têm um risco muito baixo de desenvolvimento de tumor. As crianças com suspeita clínica ou diagnóstico de SBW e que não apresentam alteração molecular detectável apresentam risco significativo de desenvolvimento de tumor, provavelmente se deve ao mosaïcismo somático do cromossomo 11p15.5 UPD ou outras anomalias moleculares. A vigilância do tumor provavelmente se tornará universalmente estratificada por etiologia molecular, uma vez que métodos moleculares confiáveis estejam disponíveis, juntamente com dados de correlação clínica de um grande número de crianças com SBW.

O mosaïcismo somático para UPD do cromossomo 11p15.5 resultando em alterações de metilação em IC2 ou IC1 está associado à hemihiperplasia, menos frequentemente, alterações em IC1 e IC2 também são vistas na hemi-hiperplasia. As alterações IC2 e mutações *CDKN1C* estão associadas à onfalocèle. Apenas mutações *CDKN1C* foram relatadas em pacientes com SBW que têm fenda palatina. O atraso no desenvolvimento está associado a duplicações detectáveis citogeneticamente envolvendo a cópia paterna do cromossomo 11p15.5, embora também possa ser devido a hipoglicemia neonatal significativa ou outras complicações perinatais, como prematuridade. Além disso, o atraso no desenvolvimento com anormalidades cerebrais da fossa posterior ocorre raramente em associação com alterações IC2 ou mutações *CDKN1C*. Os casos de SBW grave foram relatados em associação com níveis muito altos de mosaïcismo somático para UPD paterna para o cromossomo 11p15.5. A maioria dos casos familiares de SBW são devidos a mutações em *CDKN1C* ou microdeleções de IC1 ou, muito raramente, microduplicações de IC2<sup>26</sup>. A transmissão vertical de SBW também pode ocorrer com translocações ou inversões do cromossomo 11p15.5.

Há um número maior do que o esperado de gêmeas monozigóticas discordantes para SBW<sup>6,26</sup>, as mulheres afetadas geralmente demonstram perda de metilação em IC2. Em contraste, os gêmeos monozigóticos masculinos menos frequentemente observados mostram um amplo espectro de alterações moleculares associadas ao SBW. A subfertilidade com ou sem o uso de tecnologia de reprodução assistida está associada a um risco aumentado de casos de SBW devido à perda de metilação em IC2, não está claro quais aspectos específicos da subfertilidade ou seu tratamento impulsionam essa associação.

O teste pré-natal via amniocentese também pode ser indicado para achados associados ao SBW detectados na ultrassonografia fetal, como onfalocèle, aumento renal ou macroglossia. Um estudo de acompanhamento de onfalocèle fetal aparentemente isolada, sem nenhuma história familiar conhecida de SBW e nenhum achado adicional detectado na ultrassonografia fetal, relatou SBW em 20% dos casos com base na avaliação clínica subsequente ou teste molecular. Assim, o teste molecular é sugerido em tais casos, a triagem pré-natal é uma opção se o defeito molecular não for conhecido ou se o teste pré-natal invasivo não for realizado. Essa triagem inclui avaliação ultrassonográfica para avaliação dos parâmetros de crescimento que podem se tornar avançados para a idade gestacional, geralmente após 24 semanas, defeitos da parede abdominal, organomegalia, anormalidades renais, fenda palatina, anomalias cardíacas e macroglossia<sup>27</sup>. As medições de translucidez nucal entre 10 a 14 semanas podem ser informativas, e ultrassom detalhado é normalmente realizado em 18 a 20 semanas e novamente em 25 a 32 semanas de gestação. A medição da alfa fetoproteína

sérica materna elevada em associação com defeitos da parede abdominal, pode fornecer informações adicionais, embora a imagem detecte virtualmente todos os casos de onfalocèle<sup>27</sup>.

O aconselhamento genético em relação à etiologia de SBW e ao risco de recorrência é mais preciso se os dados de uma avaliação diagnóstica completa estiverem disponíveis, incluindo testes moleculares. Esses dados incluem história familiar, achados clínicos, cariótipo, análise de sonda de ligação múltipla sensível à metilação (MS-MLPA), array de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) e análise de mutação *CDKN1C*, se indicado. O risco de recorrência é baixo se o teste molecular revelar dissomia uniparental (UPD) ou uma alteração de metilação na ausência de uma alteração genômica transmissível. As informações sobre o risco de recorrência para alguns dos subtipos moleculares permanecem teóricas, uma vez que há uma escassez de dados empíricos confirmatórios. Isso é especialmente relevante ao fornecer aconselhamento genético para indivíduos afetados com risco de recorrência teoricamente baixo, como UPD para o cromossomo 11p15 e alterações de metilação em IC2. O teste molecular normalmente não é indicado para pais ou outros membros da família quando UPD é encontrado, uma vez que esses casos surgem por meio de recombinação somática pós-zigótica. Os estudos dos pais são recomendados se forem encontradas alterações genômicas, como anormalidades do cariótipo, *CDKN1C* mutações ou microduplicações ou microdeleções da região do cromossomo 11p15.5.

As alterações moleculares que estão associadas a um risco de recorrência significativo incluem transmissão materna de translocação e inversão do cromossomo 11p15.5, transmissão materna da mutação *CDKN1C*, duplicação do cromossomo 11p15.5 de origem paterna e 11p15.5 microdeleção e microduplicação. O teste molecular ou a análise cromossômica são indicados para ambos os pais e, potencialmente, outros membros da família se uma translocação ou inversão envolvendo o cromossomo 11p15.5 ou uma mutação *CDKN1C* for encontrada no probando. O risco de recorrência é de 50% para mutações *CDKN1C* e para translocações ou inversões envolvendo o cromossomo 11p15.5 se o pai transmissor for a mãe. O risco é baixo se a mutação *CDKN1C* for encontrada no pai, no entanto, pelo menos um caso de SBW e transmissão paterna de uma mutação *CDKN1C* foi relatado na literatura<sup>26,27</sup>. O risco de recorrência para duplicações derivadas do pai não é definido especificamente, mas é provavelmente significativo se o pai for portador de uma translocação. As transmissões familiares envolvendo microdeleções de IC1, e raramente de IC2, foram relatadas, assim, o teste parental é indicado quando essas alterações são identificadas. O risco de recorrência pode ser estimado empiricamente no caso de uma história familiar positiva na ausência de um resultado de teste genético anormal, as informações

incorporadas a tais estimativas incluem o sexo e o portador potencial do pai transmissor, todas as etiologias potenciais consistentes com a história familiar positiva devem ser consideradas. O risco de recorrência para SBW em casos onde não há uma causa identificada pode ser tão alto quanto 50%. O mosaïcismo gonadal permanece uma possibilidade, embora não tenha sido relatado até o momento, deve ser considerado quando houver mais de um filho afetado ou os pais não forem portadores de uma microdeleção ou mutação transmissível associada ao SBW.

As crianças com SBW apresentam risco aumentado de mortalidade principalmente devido a complicações de prematuridade, macroglossia, hipoglicemia, tumores e, raramente, cardiomiopatia. A taxa de mortalidade relatada de 20% pode ser uma superestimativa, dadas as melhorias no reconhecimento e tratamento da síndrome<sup>28</sup>. O prognóstico é geralmente favorável após a infância, porém, podem ocorrer complicações na adolescência e idade adulta, como displasia medular renal e subfertilidade em homens<sup>29</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

A síndrome de Beckwith-Wiedemann é um transtorno de crescimento excessivo pediátrico que envolve uma predisposição ao desenvolvimento de tumor, geralmente ocorre esporadicamente, mas a transmissão familiar ocorre em 15% dos casos. A desregulação de genes impressos na região do cromossomo 11p15.5 resulta no fenótipo da síndrome de Beckwith-Wiedemann. No entanto, uma alteração molecular do cromossomo 11p15 é identificada em apenas aproximadamente 80 por cento dos indivíduos com a síndrome de Beckwith-Wiedemann. As características marcantes da síndrome de Beckwith-Wiedemann são onfalocele, macroglossia e macrosomia.

As alterações epigenéticas em genes reguladores de crescimento no cromossomo 11p15.5 estão associadas a correlações específicas de fenótipo- (epi) genótipo e diferentes riscos de recorrência. Os estudos não demonstraram nenhum critério diagnóstico de consenso para a síndrome de Beckwith-Wiedemann, embora a presença de um subconjunto de achados associados seja usada para conferir um diagnóstico clínico. O teste molecular pode ser realizado para determinar o defeito genético preciso e confirmar o diagnóstico, sendo a análise de sonda de ligação múltipla sensível à metilação o método mais robusto disponível para detectar a maioria das etiologias epigenéticas e genéticas associadas a síndrome de Beckwith-Wiedemann.

A avaliação inicial inclui avaliação de hipoglicemia, suficiência das vias aéreas, dificuldades de alimentação e rastreamento de tumores, a vigilância inclui monitoramento de hipoglicemia, tumores, problemas de desenvolvimento e doença renal. Os casos envolvendo dissomia uniparental surgem de recombinação somática pós-zigótica e, portanto, não

são conhecidos por estarem associados a um risco significativamente aumentado de recorrência. Estudos parentais são recomendados se alterações genômicas forem encontradas, e esses resultados de teste são então incorporados às estimativas de recorrência riscos. As crianças com a síndrome de Beckwith-Wiedemann apresentam risco aumentado de mortalidade, principalmente devido a complicações de prematuridade, macroglossia, hipoglicemia, tumores e, raramente, cardiomiopatia, o risco aumentado para neoplasias concentra-se nos primeiros oito anos de vida. Portanto, o prognóstico é geralmente favorável após a primeira infância, e por isso é importante os profissionais da saúde se atentarem no diagnóstico e na predisposição das crianças a desenvolverem a síndrome para tratarem precocemente.

## 6. REFERÊNCIAS

- [1] Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18:8.
- [2] Beckwith JB. Extreme cytomegaly of the adrenal fetal cortex, omphalocele, hyperplasia of kidneys and pancreas, and Leydig-cell hyperplasia: Another syndrome?, *Western Society for Pediatric Research (Ed), Los Angeles.* 1996.
- [3] wiedemann HR. Familial malformation complex with umbilical hernia and macroglossia--a "new syndrome"?. *J Genet Hum.* 1964; 13:223.
- [4] Weksberg R, Shuman C, Caluseriu O, et al. Discordant KCNQ1OT1 imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet.* 2002; 11:1317.
- [5] Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, et al. Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatrics.* 2017; 140.
- [6] Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, et al. Prevalence of Beckwith-Wiedemann syndrome in North West of Italy. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A:2481.
- [7] Cooper WN, Luharia A, Evans GA, et al. Molecular subtypes and phenotypic expression of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13:1025.
- [8] Naik S, Riordan-Eva E, Thomas NS, et al. Large de novo deletion of 7p15.1 to 7p12.1 involving the imprinted gene GRB10 associated with a complex phenotype including features of Beckwith Wiedemann syndrome. *Eur J Med Genet.* 2011; 54:89.
- [9] Lirussi F, Jonard L, Gaston V, et al. Beckwith-Wiedemann-like macroglossia and 18q23 haploinsufficiency. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A:2796.
- [10] Smilnich NJ, Day CD, Fitzpatrick GV, et al. A maternally methylated CpG island in KvLQT1 is associated with an antisense paternal transcript and loss of imprinting in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96:8064.
- [11] Krzyzewska IM, Alders M, Maas SM, et al. Genome-wide methylation profiling of Beckwith-Wiedemann syndrome patients without molecular confirmation after routine diagnostics. *Clin Epigenetics.* 2019; 11:53.
- [12] Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet.* 2003; 12 Spec No 1:R61.
- [13] Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, et al. Constitutional

- 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet.* 2008; 40:1329.
- [14] Wilson M, Peters G, Bennetts B, et al. The clinical phenotype of mosaicism for genome-wide paternal uniparental disomy: two new reports. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A:137.
- [15] Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, et al. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet.* 1998; 79:274.
- [16] Goldman M, Shuman C, Weksberg R, Rosenblum ND. Hypercalciuria in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr.* 2003; 142:206.
- [17] Slavotinek A, Gaunt L, Donnai D. Paternally inherited duplications of 11p15.5 and Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet.* 1997; 34:819.
- [18] Kent L, Bowdin S, Kirby GA, et al. Beckwith Wiedemann syndrome: a behavioral phenotype-genotype study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008; 147B:1295.
- [19] Brioude F, Kalish JM, Mussa A, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14:229.
- [20] Russo S, Calzari L, Mussa A, et al. A multi-method approach to the molecular diagnosis of overt and borderline 11p15.5 defects underlying Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndromes. *Clin Epigenetics.* 2016; 8:23.
- [21] Eggermann T, Brioude F, Russo S, et al. Prenatal molecular testing for Beckwith-Wiedemann and Silver-Russell syndromes: a challenge for molecular analysis and genetic counseling. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24:784.
- [22] Eggermann T, Schönherr N, Meyer E, et al. Epigenetic mutations in 11p15 in Silver-Russell syndrome are restricted to the telomeric imprinting domain. *J Med Genet.* 2006; 43:615.
- [23] Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet.* 1998; 79:268.
- [24] Mussa A, Duffy KA, Carli D, et al. Defining an optimal time window to screen for hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66:e27492.
- [25] Maas SM, Vansenne F, Kadouch DJ, et al. Phenotype, cancer risk, and surveillance in Beckwith-Wiedemann syndrome depending on molecular genetic subgroups. *Am J Med Genet A.* 2016; 170:2248.
- [26] Lee MP, DeBaun M, Randhawa G, et al. Low frequency of p57KIP2 mutation in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Hum Genet.* 1997; 61:304.
- [27] Shieh HF, Estroff JA, Barnewolt CE, et al. Prenatal imaging throughout gestation in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn.* 2019; 39:792.
- [28] Smith AC, Shuman C, Chitayat D, et al. Severe presentation of Beckwith-Wiedemann syndrome associated with high levels of constitutional paternal uniparental disomy for chromosome 11p15. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A:3010.
- [29] Greer KJ, Kirkpatrick SJ, Weksberg R, Pauli RM. Beckwith-Wiedemann syndrome in adults: observations from one family and recommendations for care. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A:1707.