

Genes, Crianças e Pediatras

*Jorge Pinto-Basto¹, Teresa Martins², Gabriela Soares¹, Cristina Dias¹, Miguel Rocha¹,
Márcia Martins¹, Ana Maria Fortuna¹, Margarida Reis Lima¹*

Primeira filha de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Sem história familiar de anomalias congénitas ou doenças genéticas relevantes. Gravidez vigiada, complicada por hidrâmnios às 30 semanas de gestação. Parto por ventosa às 38 semanas de gestação. Apgar 8/10. Antropometria ao nascimento: peso – 3860g (P 90-95), comprimento – 51cm (P 50-75) e perímetro cefálico – 35cm (P 75-90). Ao exame objectivo destacava-se a presença de macroglossia (Figura 1), nevus flammeus frontal, lábios grossos e hérnia umbilical (Figura 2). No período neonatal não apre-

sentou alterações metabólicas. O peso da placenta era de 1240g, sendo que o exame histológico não mostrou alterações relevantes.

O desenvolvimento psicomotor foi sempre adequado à idade. No que diz respeito ao crescimento, o peso tem evoluído no P 90-95, o comprimento no P 50-75 e o perímetro cefálico no P 75.

Para além das anomalias detectadas no exame ao nascimento, apresentava também sulcos na face anterior dos lóbulos auriculares, fossetas nas hélices de ambos os pavilhões auriculares (Figura 3) e hipoplasia infra-orbital. Não

tinha assimetrias ou organomegalias. Foi submetida a cirurgia correctiva da macroglossia.

O seu cariótipo era 46,XX. As ecografias cardíaca, abdominal, reno-vesical e transfontanelar não apresentaram alterações. O estudo radiológico do punho para avaliação da idade óssea foi adequado à idade. O hemograma e o estudo bioquímico foram normais. O valor da alfa-fetoproteína estava dentro dos valores de referência.

Qual é o seu diagnóstico?



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

¹ Unidade de Consulta - Instituto de Genética Médica - Porto

² Serviço de Pediatria - Hospital Pedro Hispano - Matosinhos

O diagnóstico clínico é de Síndrome de Beckwith-Wiedemann (OMIM #130650). Trata-se de um síndrome caracterizado por macrossomia, macroglossia, organomegalias, anomalias congénitas (sobretudo da parede abdominal), episódios de hipoglicemia neonatal e tumores embrionários (tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma e rabdomiosarcoma). Tem uma incidência de aproximadamente 1 caso em 13.700 recém-nascidos. O fenótipo é variável e tende a atenuar com a idade. O diagnóstico é clínico.

Não existe um consenso quanto aos critérios de diagnóstico deste síndrome, embora seja geralmente aceite que é necessária a presença de pelo menos 2 critérios *major* e um *minor* (Tabela 1), sendo estes classificados pela sua frequência nas séries publicadas.

O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras síndromes com macrossomia, especialmente as síndromes de Simpson-Golabi-Behmel, Perlman e Sotos; Síndrome de Costello (dismorfias faciais semelhantes, sobretudo no período neonatal); e no caso da presença de hemihipertrofia, com o síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber e Neurofibromatose tipo 1.

Geneticamente, o síndrome de Beckwith-Wiedemann é uma patologia multigénica, causada por alterações do *imprinting* da região cromossómica 11p15. Esta região inclui vários genes que codificam para factores de crescimento e genes supressores de tumores. Os genes paternos expressos (os maternos sofrem *imprinting* – estão desactivados) promovem o crescimento, en-

quanto que os genes maternos expressos (os paternos sofrem *imprinting*) têm uma actividade supressora do crescimento. Os mecanismos genéticos envolvidos na patogénese molecular deste síndrome são essencialmente: anomalias citogénéticas (1 a 2% dos casos), dissomia uniparental envolvendo o a região 11p15 (20% dos casos), mutações no gene CDKN1C (5% dos casos), hipermetilação do gene H19 e desmetilação da região KvDMR1 (55 a 60% dos casos). Foram também descritas microdelecções como responsáveis deste síndrome, mas desconhece-se a verdadeira frequência deste mecanismo causal.

O seguimento destes doentes assenta sobretudo na correcção cirúrgica dos defeitos da parede abdominal e da macroglossia quando apropriado. No entanto, no período neonatal a vigilância da glicemia é fundamental na prevenção de sequelas neurológicas graves. Entre 7,5 e 10% doentes desenvolverão uma neoplasia, sobretudo nos primeiros 6 anos de idade. O risco é maior nos casos com hemihiperplasia. A vigilância é feita através da realização regular de ecografia abdominal e reno-vesical e pelo doseamento de alfa-fetoproteína sérica.

O desenvolvimento psicomotor destas crianças é habitualmente normal, excepto se existir uma anomalia cromossómica, história de hipóxia ou de hipoglicemias graves e prolongadas.

A maioria (85%) dos casos de síndrome de Beckwith-Wiedemann é esporádico, mas os restantes é familiares. O risco de recorrência depende do mecanismo genético causador no probando. Por isso, os doentes e suas famílias deverão ser referenciados a uma

consulta de Genética, para estudo e aconselhamento genético.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet.* 1998; 79:268-73
- 2 - DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr.* 1998; 132:398-400
- 3 - Saraiva JM, Ramos L, Cunha E. Síndrome de Beckwith-Wiedemann – casos clínicos e caracterização molecular. *Acta Pediatr Port.* 2002; 33:287-92
- 4 - Elliott M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical features and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. *Clin Genet.* 1994; 46:168-174
- 5 - Li M, Squire JA, Weksberg R. Molecular genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 1997; 9:623-629
- 6 - Gicquel C, Rossignol S, Le Bouc Y. Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Orphanet encyclopedia.* March 2005. <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-BWS05.pdf>
- 7 - Shuman C, Weksberg R. (2003) Beckwith-Wiedemann Syndrome. In: *GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online).* Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2005. Available at <http://www.genetests.org>

Tabela 1

Critérios diagnósticos do Síndrome de Beckwith-Wiedemann

<i>Major</i>	<i>Minor</i>
Macroglossia	Hipoglicemia no período neonatal
Macrossomia (pré/pós-natal)	Anomalias renais (malformações ou displasia medular)
Defeitos da parede abdominal (onfalocelo, hérnia umbilical, diastasis recti)	Sulcos ou fossetas auriculares
Organomegalia (rins, fígado, baço, pâncreas e supra-renais)	Nevus flammeus facial
	Hemihiperplasia
	Tumores embrionários
	Hidrâmnios