



Alcune informazioni sulle Malattie Rare

Beckwith-Wiedemann Sindrome di

Codice Esenzione Malattie Rare
RN0820

Sinonimi

Sindrome onfalocele macroglossia gigantismo

Definizione

La sindrome di Beckwith-Wiedemann è una sindrome malformativa congenita dovuta ad alterazioni di regioni cromosomiche soggette a *imprinting*.

Descrizione

La sindrome è caratterizzata da iperaccrescimento, macrosomia (aumentate dimensioni del corpo), macroglossia (aumentate dimensioni della lingua), organomegalia (aumentate dimensioni degli organi interni) e da erniazione dei visceri attraverso la parete addominale (onfalocele). I soggetti affetti hanno una maggiore predisposizione allo sviluppo di tumori di origine embrionale come il tumore di Wilms, il nefroblastoma, il neuroblastoma e il rhabdomyosarcoma e allo sviluppo di tumori benigni e maligni in generale. Il quadro clinico può essere molto variabile da caso a caso e alcuni pazienti presentano una sintomatologia molto sfumata. Il 50% dei casi è associato a polidramnios in gravidanza, nascita prematura e macrosomia fetale. Frequente è l'ipoglicemia neonatale per la quale si richiede il monitoraggio stretto dei pazienti. Frequenti sono anche anomalie dei padiglioni auricolari (pieghe o piccoli fori a fondo cieco, detti anche *ear pits*), citomegalia adrenocorticale e anomalie renali (displasia midollare, nefrocalcinosi, rene a spugna, nefromegalia). A volte i pazienti mostrano emipertrofia (aumento di una metà del corpo rispetto all'altra). I neonati affetti hanno un tasso di mortalità del 20% dovuto a complicanze della prematurità. La macrosomia e la macroglossia sono solitamente presenti alla nascita, ma possono comparire anche più tardi. Il tasso di crescita scende intorno ai sette-otto anni d'età.

Lo sviluppo psicomotorio, tranne nei casi dovuti ad anomalie cromosomiche o nei casi con anamnesi di ipossia fetale o ipoglicemia neonatale non trattata, è solitamente normale. Infrequente è l'insorgenza di complicanze dopo l'infanzia e la prognosi nell'età adulta è pertanto favorevole.

Alcune correlazioni genotipo-fenotipo sono state descritte:

- mutazioni di CDKN1C sono associate a familiarità, onfalocele e/o labiopalatoschisi
- la disomia uniparentale paterna (entrambe le regioni 11p15 risultano di origine paterna) è associata a emipertrofia e tumore di Wilms
- la perdita di metilazione al centro dell'imprinting 2 è più frequente nei gemelli monozigoti ed è associata a tumori embrionali diversi dal tumore di Wilms
- l'ipermetilazione del centro dell'imprinting IC1 (H19) è associata al tumore di Wilms.

Cause

In ogni individuo la maggior parte dei geni è espressa sia nella copia di origine materna che in quella di origine paterna. Alcuni geni, tuttavia, vengono espressi o silenziati in base all'origine parentale, secondo il cosiddetto fenomeno dell'imprinting. Questo fenomeno è regolato da regioni genomiche denominate centri dell'imprinting (*imprinting centers*, IC), che possono esprimere differenti stati di metilazione. Nella regione cromosomica 11p15.5 sono stati individuati due IC (IC1 e IC2) cruciali nella genesi della sindrome di Beckwith-Wiedemann.

Svariate sono le cause che possono dare un'alterazione di questi IC: duplicazioni/traslocazioni/inversioni o microdelezioni cromosomiche, cambiamenti dello stato di metilazione degli IC, mutazioni nel gene CDKN1C e disomia uniparentale (*uniparental disomy*, UPD: presenza di una coppia di cromosomi omologhi, o di una parte di cromosomi omologhi, ereditata da un solo genitore e non da entrambi). Alcune di queste alterazioni genetiche sono ereditarie (e pertanto trasmissibili anche ad un secondo figlio), mentre altre compaiono in forma sporadica associandosi così ad un rischio ridotto di ricorrenza in gravidanze successive. I test di laboratorio utilizzati nella diagnosi della sindrome sono sostanzialmente tre (MS-MLPA, cariotipo e sequenziamento).

Alterazioni dello stato di metilazione

Nel 50% dei pazienti si ha una perdita di metilazione di IC2 che porta alla riduzione di espressione del gene CDKN1C. In un 5% dei pazienti, invece, si ha un'aggiunta di metilazione in IC1 che porta alla sovraespressione del gene IGF2 (questo gene è, infatti,

normalmente espresso solo nel suo allele paterno, ma in seguito all'aggiunta di metilazione viene espresso anche nel suo allele materno). Queste anomalie di metilazione possono essere sporadiche o dovute a mutazioni genomiche e, in quanto tali, ereditarie.

UPD segmentale

Nel 20% dei casi i pazienti mostrano una UPD segmentale di una parte del cromosoma 11 che contiene la regione critica per la sindrome (11p15.5). L'UPD segmentale è un evento tipicamente post-zigotico e i pazienti mostrano perciò questa particolare alterazione cromosomica non in tutte le loro cellule, ma solo in alcune (mosaicismo).

Duplicazioni/ traslocazioni/inversioni

Nell'1% dei casi è presente una traslocazione o un'inversione trasmessa dalla madre, mentre le duplicazioni di origine paterna sono presenti in un altro 1% dei pazienti. Si tratta di riarrangiamenti cromosomici che coinvolgono la regione 11p15.5 e che spesso interrompono la sequenza del gene KCNQ1.

Mutazioni del gene CDKN1C

Si osservano mutazioni di questo gene nel 40% circa dei casi familiari e nel 5% dei casi sporadici.

Microdelezioni

In alcuni casi è possibile la perdita di IC1 o IC2 a seguito di microdelezioni cromosomiche, per le quali è stata dimostrata la possibilità di trasmissione da parte dei genitori.

Consulenza genetica

L'eziologia della sindrome è estremamente variegata, pertanto la consulenza genetica non è facile.

Potrebbe non ritenersi indicato verificare lo stato dei genitori nei casi dovuti a UPD segmentale che, in quanto evento post-zigotico e pertanto sporadico, non dovrebbe associarsi a un aumento del rischio di ricorrenza in gravidanze successive. Lo stesso dicasi per le alterazioni di metilazione in IC2, anche queste spesso sporadiche.

Andrebbero sempre testate, invece, le coppie di genitori con evidenza di familiarità o che abbiano generato un figlio affetto da una mutazione di solito associata ad un aumentato rischio di ricorrenza: traslocazioni della regione 11p15.5 o mutazioni nel gene CDKN1C (entrambe a trasmissione materna e con un rischio di ricorrenza pari al 50%), duplicazioni della regione 11p15.5 di origine paterna (rischio di ricorrenza difficilmente quantificabile, tendenzialmente più elevato se il padre è portatore di una traslocazione) e microdelezioni. Le mutazioni di origine paterna del gene CDKN1C sono virtualmente associate a un rischio basso, ma un caso di trasmissione è già stato descritto. Anche le microdelezioni di IC1 o IC2 possono essere trasmesse e l'indagine dei genitori è perciò indicata anche in questo caso.

Comunque, in tutti i casi in cui non sia identificabile la mutazione nel genitore andrebbe sempre presa in considerazione l'ipotesi del mosaicismo germinale (cioè che la mutazione sia presente solo in alcune delle cellule uovo della madre o in alcuni degli spermatozoi del padre e pertanto non rilevabile alle indagini). La possibilità di mosaicismo germinale dà un rischio di ricorrenza aumentato nelle gravidanze successive. Di regola, quindi, per le coppie che già abbiano avuto un figlio affetto o che mostrino familiarità per la sindrome è sempre indicata l'esecuzione della diagnosi prenatale precoce, da attuarsi tramite analisi genetica e stretta sorveglianza ecografica. Anche il dosaggio dell'alfa-feto-proteina nel siero materno è utile, poichè in presenza di onfalocoele può trovarsi elevata intorno alla 16a settimana di gestazione.

Popolazione affetta

L'incidenza attualmente stimata è di 1 su 13.700 nati vivi. Maschi e femmine sono colpiti in ugual proporzione.

Trattamento

L'onfalocoele richiede la correzione chirurgica. Nei pazienti con macroglossia, la lingua si ingrandisce lentamente mentre la mandibola accelera la crescita per contenerla. In alcuni casi, tuttavia, tipicamente fra il secondo e il quarto anno di vita, può essere indicata la riduzione chirurgica delle dimensioni della lingua. Per evitare danni al sistema nervoso centrale è indispensabile il monitoraggio dell'ipoglicemia. A tale proposito va segnalato che l'ipoglicemia compare spesso entro la prima settimana di vita, ma occasionalmente il primo episodio può essere ritardato anche di molti mesi e i genitori andrebbero quindi istruiti sulle caratteristiche dei sintomi in modo che possano riconoscere precocemente la crisi e cercare subito l'aiuto del medico. Le neoplasie vengono trattate secondo i protocolli standard dell'oncologia pediatrica.

Autori

Redazione a cura di Andrea Breda Klobus

Data di redazione: luglio 2007

Aggiornamento a cura di Andrea Breda Klobus

Data di aggiornamento: luglio 2010

Per ulteriori informazioni e/o aggiornamenti è possibile contattare:
E-mail: raredis@marionegri.it - Sito web: <http://malattierare.marionegri.it>
Telefono: 035-4535304 - Fax: 035-4535373