

# **Syndrome de Wiedemann-Beckwith : intérêt du génotypage pour le suivi du patient**

Sylvie Rossignol, Yves Le Bouc, Christine Gicquel

Laboratoire d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes et Unité Inserm UMRS 938; Hôpital Armand Trousseau, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, PARIS.  
[sylvie.rossignol@trs.aphp.fr](mailto:sylvie.rossignol@trs.aphp.fr)

## **POINTS ESSENTIELS**

Le syndrome de Wiedemann-Beckwith (SWB; OMIM 130650) est un syndrome de croissance excessive prédisposant au développement de tumeurs embryonnaires. Il s'agit d'une pathologie "exemplaire" de maladie d'empreinte parentale, secondaire à une dérégulation de l'expression d'un ou de plusieurs gènes de la région chromosomique 11p15.5. Les outils diagnostiques moléculaires ont largement progressé ces dernières années, permettant de reconnaître des formes incomplètes et/ou atypiques de SWB. Le génotypage permet aussi une meilleure évaluation du risque tumoral et donc une surveillance ciblée chez les enfants à risque.

La prise en charge des patients présentant un SWB est multidisciplinaire. Le pronostic du SWB est globalement satisfaisant, y compris chez les patients ayant développé une tumeur.

## **PRESENTATION CLINIQUE**

L'expression phénotypique du SWB est très variable. Les trois signes cardinaux du SWB sont la macrosomie néonatale souvent associée à une avance staturale postnatale, la macroglossie et les troubles de fermeture de la paroi abdominale (diastasis des droits, hernie ombilicale ou omphalocèle). Les autres signes cliniques moins fréquents associent une viscéromégalie sélective (intéressant le foie, la rate, le pancréas et les reins), des anomalies des oreilles à type de fistules auriculaires et d'incisures des lobes, des hypoglycémies en période néonatale, un angiome plan frontal et une hémihypertrophie.

Jusqu'à récemment, la définition du SWB était clinique et reposait sur l'existence d'au moins trois signes cliniques dont deux des trois signes cardinaux [1]. La variabilité de l'expression phénotypique du SWB, l'amélioration des outils diagnostiques moléculaires permettant de reconnaître des formes cliniquement incomplètes et/ou atypiques, et l'existence d'autres

syndromes de croissance excessive ayant une expression phénotypique proche du SWB incitent à proposer désormais une définition moléculaire du SWB.

## **ANOMALIES MOLECULAIRES**

### **La région 11p15**

La pathogénie du SWB fut attribuée à la région 11p15.5 pour la première fois en 1984, avec la description d'une trisomie de la région 11p15 chez deux patients [2]. Depuis cette date, de nombreux mécanismes aboutissant à une dérégulation d'un ou de plusieurs gènes de la région 11p15 ont été décrits.

La région 11p15 comporte des gènes exprimés à partir de l'allèle paternel, ayant des fonctions prolifératives et des gènes exprimés à partir de l'allèle maternel, ayant des fonctions antiprolifératives. Cette région est organisée en deux domaines d'empreinte, chacun d'entre eux étant contrôlé par son propre centre d'empreinte (Imprinting center (IC) 1 pour le domaine télomérique et IC2 pour le domaine centromérique). Le domaine télomérique comporte les gènes H19 et IGF2 et le domaine centromérique comporte, entre autres, les gènes CDKN1C, KCNQ1, KCNQ1OT1, TSSC5 et TSSC3.

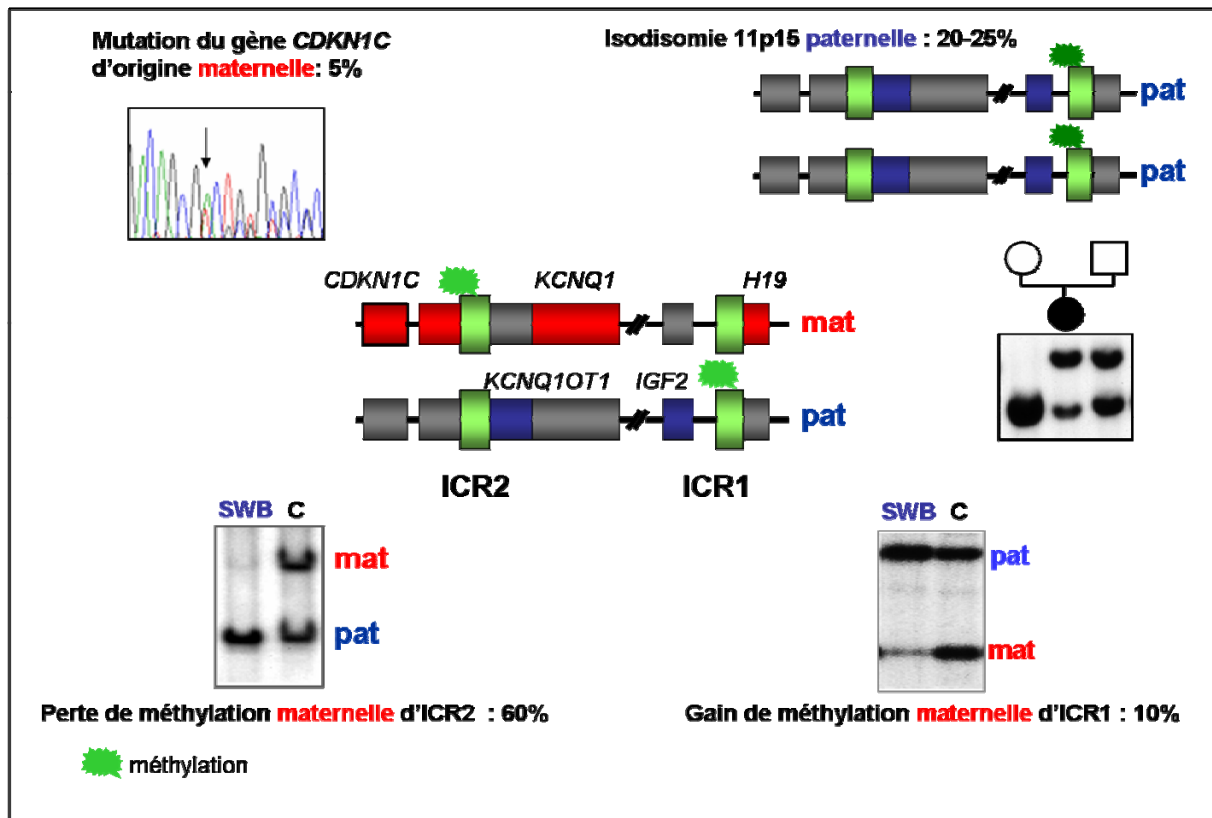
### **Distribution des différentes anomalies moléculaires**

Les anomalies moléculaires peuvent être chromosomiques, génétiques ou épigénétiques (figure 1) [3-7]. Elles ont pour la majorité d'entre elles une distribution en mosaïque, le pourcentage de cellules présentant l'anomalie variant d'un tissu à l'autre.

Environ un tiers des patients présentent une anomalie cytogénétique ou génétique. Les anomalies cytogénétiques comptent pour moins de 2% des patients. Plus fréquente est l'isodisomie paternelle (ou UPD pour uniparental disomy) de la région 11p15 qui concerne environ 20% des patients et intéresse les deux domaines de la région 11p15. Cette anomalie a toujours une distribution en mosaïque. Enfin 5% des patients présentent une mutation germinale inactivatrice du gène CDKN1C qui rend compte d'environ 70% des formes familiales de SWB.

Deux tiers des patients ont une anomalie épigénétique. Pour environ 10% d'entre eux, il s'agit d'un gain de méthylation d'ICR1 (GMICR1) et de la région promotrice du gène H19 sur l'allèle maternel. Cette anomalie est responsable d'une perte d'expression du gène H19 maternel et d'une surexpression (expression biallélique) du gène IGF2. Enfin, l'anomalie la plus fréquente est une perte de méthylation d'ICR2 (PMICR2) sur l'allèle maternel (environ 60% des cas) qui est associée à la surexpression du gène KCNQ1OT1 et à la perte d'expression du gène CDKN1C.

Figure 1 : Anomalies moléculaires dans le SWB



## EVALUATION DU RISQUE TUMORAL

Le risque tumoral est une préoccupation majeure du SWB. En effet, 7,5 à 10% des enfants présentant un SWB vont développer une tumeur au cours des premières années de la vie. Il s'agit le plus souvent de tumeur de Wilms ou néphroblastome, mais aussi d'hépatoblastome, de corticosurrénalome, de neuroblastome ou de rhabdomyosarcome. Jusqu'à ces dernières années, la même surveillance était proposée à tous les patients SWB, mais les études récentes ont permis de montrer que certains génotypes étaient associés à un risque tumoral beaucoup plus important (tableau I). On retiendra que les patients présentant un GMICR1 et les patients présentant une UPD de la région 11p15 ont un risque très élevé de développer une tumeur. Les tumeurs développées par les patients présentant un GMICR1 sont toujours des tumeurs de Wilms et les tumeurs développées par les patients présentant une UPD de la région 11p15 sont des tumeurs de Wilms dans environ 50% des cas. Le risque de développer une tumeur chez les patients présentant une anomalie du domaine centromérique est faible. Seulement deux groupes rapportent des tumeurs chez les patients présentant une PMICR2 et il ne s'agit jamais de tumeur de Wilms. Enfin les deux tumeurs rapportées chez des patients avec mutation de *CDKN1C* sont des neuroblastomes.

Enfin, il est à noter que dans notre série, 26 des 27 patients ayant développé une tumeur l'ont développée avant l'âge de 4 ans. Un seul patient a développé à l'âge de 11 ans, un cancer papillaire de la thyroïde qui n'est pas une tumeur classiquement associée au SWB.

Nous proposons donc un suivi tumoral basé sur le génotypage. Chez les patients ayant un défaut moléculaire du domaine télomérique (35% des cas), le suivi doit être intensif avec un examen clinique mensuel et une échographie abdominale trimestrielle pendant la première année de vie. Après l'âge d'un an et jusqu'à 6 ans, le dépistage des tumeurs abdominales par échographie pourrait être poursuivi tous les 3 mois avec un examen clinique intercalé. Chez les patients ayant un défaut moléculaire du domaine centromérique (65% des cas), le suivi devrait surtout être clinique (examen clinique tous les mois la première année de vie puis tous les 6 mois jusqu'à 6 ans) puisque ces patients ne développent pas de néphroblastome. Une échographie dans les premiers mois de vie est conseillée pour s'assurer de la normalité de la taille des reins.

Tableau I: Risque tumoral dans le syndrome de Wiedemann-Beckwith

	Série française	Engel <i>et al</i> 2000	Bliek <i>et al</i> 2001	Weksberg <i>et al</i> 2001	Debaun <i>et al</i> 2002	total
n	242(123)*	71	56	81	92	542
mutation CDKN1C	2/15 (10)* 2 neuroblastomes	0/15	0/1	0/5		2/36
PMICR2	3/148 (69)* 1 hépatoblastome 1 rhabdomyosarcome 1 cancer thyroïdien	0/29	0/31	5/35 2 hépatoblastomes 2 rhabdomyosarcomes 1 gonadoblastome	1/39 ?	9/282
GMICR1	7/24 (17)* 7 Wilms	1/5 ?	2/4 2 Wilms	1/3 1 Wilms	4/10 ?	15/46
UDP région 11p15	14**/51 (23)* 6 Wilms 2 corticosurrénales 2 hépatoblastomes 1 neuroblastome 1 rhabdomyosarcome 1 thymome 1 leucémie	2/22 ?	3/11 2 Wilms 1 hépatoblastome	6/21 5 Wilms 1 hépatoblastome	5/12 ?	30/117
anomalie cytogénétique	2/4 (4)* 1 Wilms 1 ganglioneurome					2/4

\*patients suivis au moins 5 ans ; \*\* 12 patients ont développé 14 tumeurs

## Références

- 1 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.
- 2 Turleau C, de Grouchy J, Chavin-Colin F, Martelli H, Voyer M, Charlas R. Trisomy 11p15 and Beckwith-Wiedemann syndrome. A report of two cases. *Hum Genet.* 1984;67:219-21.

- 3 Blik J, Maas SM, Ruijter JM, Hennekam RC, Alders M, Westerveld A, Mannens MM. Increased tumour risk for BWS patients correlates with aberrant H19 and not KCNQ1OT1 methylation: occurrence of KCNQ1OT1 hypomethylation in familial cases of BWS. *Hum Mol Genet.* 2001;10:467-76.
- 4 DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, Brandenburg SA, Lee MP, Feinberg AP. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith-Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. *Am J Hum Genet.* 2002;70:604-11.
- 5 Engel JR, Smallwood A, Harper A, Higgins MJ, Oshimura M, Reik W, Schofield PN, Maher ER. Epigenotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet.* 2000;37:921-6.
- 6 Gaston V, Le Bouc Y, Soupre V, Burglen L, Donadieu J, Oro H, Audry G, Vazquez MP, Gicquel C. Analysis of the methylation status of the KCNQ1OT and H19 genes in leukocyte DNA for the diagnosis and prognosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2001;9:409-18.
- 7 Weksberg R, Nishikawa J, Caluseriu O, Fei YL, Shuman C, Wei C, Steele L, Cameron J, Smith A, Ambus I, Li M, Ray PN, Sadowski P, Squire J. Tumor development in the Beckwith-Wiedemann syndrome is associated with a variety of constitutional molecular 11p15 alterations including imprinting defects of KCNQ1OT1. *Hum Mol Genet.* 2001;10:2989-3000.