

Kamil Faltin¹, Marta Kostrzewa¹, Małgorzata Stańczyk², Marcin Tkaczyk^{2,3}

Zespół Mowata–Wilson – opis przypadku

Mowat–Wilson syndrome – case study

¹ Koło Studenckie przy Klinice Pediatrii, Kardiologii Prewencyjnej i Immunologii Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

² Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Łódź, Polska

³ Zakład Dydaktyki Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Małgorzata Stańczyk, Klinika Pediatrii, Immunologii i Nefrologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, Polska, tel.: +48 42 271 13 94, faks: +48 42 271 13 90, e-mail: mbstanczyk@gmail.com

¹ Student Study Group at the Department of Paediatrics, Preventive Cardiology and Immunology of Developmental Age, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

² Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Łódź, Poland

³ Department of Paediatric Didactics, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

Correspondence: Małgorzata Stańczyk, MD, PhD, Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology, Polish Mother's Memorial Hospital – Research Institute, Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, Poland, tel.: +48 42 271 13 94, fax: +48 42 271 13 90, e-mail: mbstanczyk@gmail.com

Streszczenie

Zespół Mowata–Wilson jest rzadkim zespołem wad charakteryzującym się występowaniem dysmorfii twarzoczaszki, zróżnicowanych wad wrodzonych serca i nerek, choroby Hirschsprunga, anomalii rozwojowych ośrodkowego układu nerwowego oraz narządów rozrodczych. W pracy zaprezentowano przypadek dziewczynki, która w wieku 3 miesięcy została przyjęta do Kliniki Pediatrii, Immunologii i Nefrologii z powodu podejrzenia cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. U dziecka występowały cechy dysmorfii twarzoczaszki, wada układu nerwowego oraz choroba Hirschsprunga. W toku diagnostyki rozpoznano ponadto wrodzoną wadę układu moczowego – obustronny odpływ pęcherzowo-moczowodowo-nerkowy – a także wadę serca. Ze względu na całość obrazu klinicznego diagnostykę poszerzono o badanie genetyczne, które wykazało patogenną dla zespołu Mowata–Wilson mutację 857_858delAG w jednym allelu genu *ZEB2* (ekson 7.) – jedną z rzadszych przyczyn zespołu Mowata–Wilson. W wieku 13 miesięcy rozwój dziecka jest opóźniony. Dziewczynka pozostaje pod wielospecjalistyczną opieką oraz jest intensywnie rehabilitowana. Znajomość cech klinicznych zespołu umożliwia wcześniejszą diagnozę i objęcie dziecka wielodyscyplinarną opieką.

Słowa kluczowe: zespół Mowata–Wilson, choroba Hirschsprunga, upośledzenie umysłowe, wady wrodzone

Abstract

Mowat–Wilson syndrome is a rare genetic condition characterised by a number of congenital anomalies, including facial dysmorphism, heart and kidney anomalies, Hirschsprung's disease, intellectual disability and abnormalities of reproductive organs. In the paper, we present a case of a girl who was admitted to the Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology at the age of 3 months, with a suspicion of tubulointerstitial nephritis. The patient had facial dysmorphism, congenital malformations of the nervous system and Hirschsprung's disease. During hospitalisation, congenital urinary anomalies (bilateral vesicoureteral reflux) and heart defects were diagnosed. On the basis of the clinical picture, the diagnostics was expanded to genetic tests for Mowat–Wilson syndrome, which revealed an 857_858delAG pathogenic mutation in one of the *ZEB2* gene alleles (exon 7) – one of the rarer causes of Mowat–Wilson syndrome. At present, the girl is 13 months old. Her development is delayed. Currently, the girl is under multidisciplinary care and she is undergoing intensive rehabilitation. The knowledge of the syndrome's clinical features allows a faster diagnosis to be made and multispecialty care to be provided to the child.

Key words: Mowat–Wilson syndrome, Hirschsprung's disease, mental retardation, congenital defects

WSTĘP

Zespół Mowata–Wilson (*Mowat–Wilson syndrome*, MWS) jest zespołem wad wrodzonych, który charakteryzuje się występowaniem dysmorfii twarzoczaszki, zróżnicowanych wad wrodzonych dotyczących serca i nerek, choroby Hirschsprunga (HSCR) oraz anomalii rozwojowych narządów rozrodczych. Najistotniejsze zmiany dotyczą ośrodkowego układu nerwowego i obejmują agenezję ciała modzelowatego, umiarkowane bądź ciężkie upośledzenie umysłowe, padaczkę oraz wady narządu wzroku. Przyczyną zespołu są mutacje genu *ZEB2*, zlokalizowanego na chromosomie 2.⁽¹⁾

Częstość występowania MWS jest nieznana. Dotychczas na świecie odnotowano ponad 256 przypadków tej choroby⁽²⁾. Częstość może być jednak większa z uwagi na istnienie przypadków niezdiagnozowanych, szczególnie u pacjentów, u których nie występuje pełnoobjawowy zespół. MWS częściej dotyczy osób płci męskiej (w stosunku 1,42:1)⁽³⁾. Zespół opisano wśród kilku grup etnicznych – w każdej z nich pacjenci reprezentowali podobny obraz kliniczny⁽⁴⁾. W pracy przedstawiono przypadek dziewczynki, u której na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań genetycznych ustalono rozpoznanie MWS.

OPIS PRZYPADKU

Trzymiesięczna dziewczynka została przyjęta do Kliniki Pediatrii, Immunologii i Nefrologii z powodu podejrzenia cewkowo-śródmiąższowego zapalenia nerek. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wyraźne cechy dysmorfii twarzoczaszki: hiperteloryzm, kwadratowy kształt twarzy, szpiczastą bródkę, szerokie i rzadkie brwi, mięsiste i wydatne płatki uszu. Ponadto zaobserwowano ubytek tęczówki i siatkówki lewego oka (ryc. 1). Na podstawie wywiadu ustalono, że dziewczynka urodziła się o czasie, z CII, PII, drogą cięcia cesarskiego (z powodu braku postępu porodu), z masą ciała 3530 g, oceniona została na 9 punktów w skali Apgar. W badaniach prenatalnych obserwowano poszerzenie komór bocznych mózgu. Ze względu na współistniejącą uropatię zaporową założono prenatalnie shunt miedniczkowo-owodniowy (usunięty po porodzie). Postnatalnie rozpoznano u dziecka agenezję ciała modzelowatego oraz kolpocefalię (nieproporcjonalne poszerzenie rogów tylnych komór bocznych), którą potwierdzono w badaniu rezonansu magnetycznego głowy. W pierwszych dobach życia, z powodu narastającego obwodu brzucha i nieoddawania stolca, wysunięto u dziecka podejrzenie HSCR, którą potwierdzono, a następnie leczono chirurgicznie (z wyłonieniem stomii). W 3. miesiącu życia (masa ciała 4,3 kg, wzrost 58 cm) rozpoznano u dziecka wrodzoną wadę układu moczowego pod postacią obustronnego odpływu pęcherzowo-moczowodowo-nerkowego V stopnia z cechami nefropatii odpływowej. Diagnostyka kardiologiczna wykazała wrodzoną wadę serca pod postacią koarktacji aorty, przetrwałego przewodu tętniczego z przeciekiem L-P i nieistotnego hemodynamicznie

INTRODUCTION

Mowat–Wilson syndrome (MWS) is a genetic condition characterised by a number of congenital anomalies, including facial dysmorphism, various heart and kidney anomalies, Hirschsprung's disease (HSCR) and abnormalities of reproductive organs. The most significant anomalies concern the central nervous system and encompass corpus callosum agenesis, moderate or severe mental retardation, epilepsy and eye defects. The syndrome is caused by mutations in gene *ZEB2* localised on chromosome 2⁽¹⁾.

The prevalence of MWS is unknown. To date, over 256 cases have been reported worldwide⁽²⁾. However, the actual prevalence can be higher since there are undiagnosed cases, particularly in patients with the syndrome that is not full-blown. MWS is more common in males (1.42:1)⁽³⁾. It has been diagnosed within several ethnic groups; patients in each group present a similar clinical picture⁽⁴⁾.

The paper presents a case of a girl who was diagnosed with MWS on the basis of the clinical picture and genetic tests.

CASE REPORT

A 3-month-old girl was admitted to the Department of Paediatrics, Immunology and Nephrology with a suspicion of tubulointerstitial nephritis. On physical examination, evident facial dysmorphism was observed: hypertelorism, square-shaped face, pointed chin, broad and sparse eyebrows as well as thick and prominent ear lobes. Moreover, a coloboma of left iris and retina was noticed (Fig. 1). The interview revealed that the girl was born at term (GII, PII) via a caesarean section (failed progress in labour) with the body weight of 3,530 g and Apgar score of 9. Prenatal examinations had shown lateral brain ventricular dilatation. Due to coexisting obstructive uropathy, a fetal pelvi-amniotic shunt had been placed (removed after birth). The child was postnatally diagnosed with corpus callosum agenesis and colpocephaly (disproportionate prominence of the occipital horns of the lateral brain ventricles) which was confirmed in a magnetic resonance scan. In the first days of life, HSCR was suspected due to increasing abdominal circumference and constipation. The disease was confirmed and treated surgically (with stoma placement). In the 3rd month of life (weight 4.3 kg, height 58 cm), the child was diagnosed with a urinary tract defect in the form of grade 5 bilateral vesicoureteral reflux with features of reflux nephropathy. Cardiac examinations showed congenital heart defects in the form of coarctation of the aorta, patent ductus arteriosus with the left-to-right shunt and haemodynamically nonsignificant ventricular septal defect (treated surgically). Due to the entire clinical picture, the diagnostic process was extended to genetic tests for MWS. Cytogenetic tests of peripheral lymphocytes revealed normal female karyotype (46,XX). Molecular tests (DNA sequencing) were conducted in two stages. First, a fragment of exon 8 was tested

ubytku przegrody międzykomorowej (leczone chirurgicznie). Ze względu na całość obrazu klinicznego poszerzono diagnostykę o badanie genetyczne w kierunku MWS. Diagnostyka cytogenetyczna limfocytów krwi obwodowej wykazała prawidłowy kariotyp żeński (46,XX). Diagnostyka molekularna (sekwencjonowanie DNA) została przeprowadzona dwuetapowo. W pierwszym etapie analizowano fragment eksonu 8. (region kodujący gen *ZEB2* od 612. do 728. aminokwasu), w którego obrębie zlokalizowana jest mutacja p.Arg695Ter (inny zapis mutacji: p.R695X), będąca najczęstszą przyczyną wystąpienia MWS. Na tym etapie nie wykryto obecności powyższej mutacji w żadnym allelu genu *ZEB2*. Dopiero analiza eksonu 7. wykazała patogenną mutację 857_858delAG w jednym allelu genu *ZEB2*, co potwierdziło ostatecznie rozpoznanie.

W wieku 13 miesięcy dziecko ma masę ciała 7,3 kg i 74 cm wzrostu. Ząbkowanie jest opóźnione (wyrżnięty siekacz dolny). Rozwój fizyczny również jest opóźniony: dziewczynka nie siada samodzielnie, potrafi samodzielnie przekrócić się z pleców na brzuch i odwrotnie, zachowany jest odruch Moro. Obserwuje się u niej hipotonię mięśni. Zachowuje kontakt wzrokowy z bliskimi, uśmiecha się do nich. Dziecko jest obecnie intensywnie rehabilitowane. Badanie elektroencefalograficzne wykazało uogólnione zmiany o charakterze rozsiały w II i III stadium snu fazy NREM.

OMÓWIENIE

Związek HSCR, mikrocefalii i upośledzenia umysłowego został opisany po raz pierwszy w 1981 roku przez Goldberg i Shprintzena^(5,6). W 1998 roku Mowat, Wilson i wsp. opisali sześć przypadków pacjentów dotkniętych HSCR, opóźnieniem umysłowym i mikrocefalią reprezentujących zaburzenie, które pod względem sposobu dziedziczenia było różne od zespołu Goldberg–Shprintzena. Zespołowi Goldberg–Shprintzena przypisuje się tor dziedziczenia autosomalny recesywny, w odróżnieniu od MWS, który jest zaburzeniem autosomalnym dominującym⁽⁷⁾. W 2001 roku jako przyczynę zespołu zidentyfikowano mutację w obrębie genu *ZEB2*^(1,3,8). Produktem genu jest czynnik transkrypcyjny SIP1, biorący udział w szlaku sygnałowym TGF- β i odpowiadający za prawidłowy przebieg embriogenezy⁽⁴⁾. MWS opisano ostatecznie w 2003 roku⁽⁶⁾.

Jak pokazuje prezentowany przypadek, objawy kliniczne MWS mogą pojawić się już w okresie prenatalnym. U opisywanej dziewczynki stwierdzono cechy poszerzenia układu komorowego mózgowia. Najczęstsze wady rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego prowadzące do zaburzeń jego funkcji to agenezja lub hipoplazja ciała modzelowatego. Dużo rzadziej obserwuje się poszerzenie układu komorowego, zanik kory mózgu, hipoplazję mózdzku. Valera i wsp. wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka wystąpienia guzów mózgu u dzieci z MWS⁽⁹⁾. Drugą anomalią rozpoznaną prenatalnie u prezentowanego dziecka były cechy uropatii zaporowej. Postnatalnie stwierdzono wadę układu moczowego pod postacią odpływu

(a region encoding gene *ZEB2* from the 612th to 728th amino acid) within which a p.Arg695Ter mutation (also referred to as a p.R695X mutation) is located – the most common cause of MWS. This stage did not demonstrate the presence of the said mutation in any of the *ZEB2* alleles. It was the analysis of exon 7 that revealed an 857_858delAG pathogenic mutation in one of the *ZEB2* gene alleles, which finally confirmed the diagnosis.

At the age of 13 months, the child's weight is 7.3 kg and height – 74 cm. Teething is delayed (one lower incisor has erupted). The physical development is retarded: the girl does not sit by herself, she can roll over to her belly and back, the Moro reflex is present. Muscle hypotonia is observed. The girl maintains visual contact with her family, she smiles. The patient is currently undergoing intensive rehabilitation. Electroencephalography has revealed generalised diffuse changes in the second and third stages of NREM sleep.

DISCUSSION

The relationship of HSCR, microcephaly and mental retardation was first described in 1981 by Goldberg and Shprintzen^(5,6). In 1998, Mowat, Wilson *et al.* reported six patients with HSCR, mental retardation and microcephaly that represented a disorder which differed from Goldberg–Shprintzen syndrome in terms of the manner of inheritance. Goldberg–Shprintzen syndrome is characterised by autosomal recessive inheritance, whilst MWS is an autosomal dominant disorder⁽⁷⁾. In 2001, a mutation in *ZEB2* gene was identified as the cause of the syndrome^(1,3,8). Transcription factor SIP1 is a product of the said gene. It participates in the TGF- β signalling pathway and is responsible for normal embryogenesis⁽⁴⁾. MWS was finally described in 2003⁽⁶⁾.

As presented by the case reported above, clinical signs of MWS can be observed prenatally. In the girl presented above, cerebral ventricular dilatation was observed. The most common developmental defect in the central nervous system that leads to its impaired function is agenesis or hypoplasia of corpus callosum. Brain ventricular dilatation, cortical atrophy and cerebellar hypoplasia are observed more rarely. Valera *et al.* indicate the possibility of an increased risk of brain tumours in children with MWS⁽⁹⁾. The second anomaly that was diagnosed prenatally in the case presented above was obstructive uropathy. Postnatally, the child was diagnosed with a urinary tract defect in the form of grade 5 vesicoureteral reflux. MWS patients typically present with urogenital anomalies (Tab. 1)^(5,10). Ectopic and accessory kidneys, hydronephrosis and vesicoureteral refluxes have been reported to occur in such patients. Abnormalities of the reproductive organs are usually found in males. They include: hypospadias, cryptorchidism, bifid scrotum and micropenis. Children with MWS are typically born with normal body weight. Moreover, microcephaly is rarely observed in the neonatal

Cecha kliniczna <i>Clinical feature</i>	Procent pacjentów z MWS, u których jest obecna cecha <i>Percentage of MWS patients with the feature</i>	Obecność cechy klinicznej u pacjentki <i>Presence of the feature in our patient</i>
Charakterystyczny fenotyp twarzy <i>Typical facial phenotype</i>	97%	+
Upośledzenie umysłowe <i>Mental retardation</i>	100%	?
Mikrocefalia <i>Microcephaly</i>	81%	+
Drgawki <i>Convulsions</i>	73%	–
Choroba Hirschsprunga <i>Hirschsprung's disease</i>	45%	+
Zaparcia <i>Constipation</i>	26%	+
Wady rozwojowe układu moczowo-płciowego <i>Urogenital defects</i>	51%	+
Wady rozwojowe nerek <i>Renal defects</i>	12,8%	–
Niski wzrost <i>Low height</i>	46%	–/?
Hipoplazja lub agenezja ciała modzelowatego <i>Corpus callosum hypoplasia/agenesia</i>	43%	+
Zwężenie odźwiernika <i>Pyloric stenosis</i>	4,7%	–
Anomalie strukturalne oka <i>Structural eye anomalies</i>	4,1%	+
Rozszczep podniebienia <i>Cleft palate</i>	2,9%	+
Sling tętnicy płucnej (nieprawidłowe odejście lewej tętnicy płucnej od prawej tętnicy płucnej i przebieg pomiędzy tchawicą a przełykiem) <i>Pulmonary artery sling (anomalous origin of the left pulmonary artery from the right pulmonary artery and its course between the trachea and oesophagus)</i>	2,9%	–
Zwężenie lub hipoplazja tchawicy <i>Tracheal narrowing or hypoplasia</i>	2,9%	–

Tab. 1. Cechy charakterystyczne dla MWS i ich obecność u dziecka (na podstawie pracy Garavelli i Mainardi⁽⁵⁾)

Tab. 1. Characteristic features of MWS and their presence in the patient (based on Garavelli and Mainardi⁽⁵⁾)

pęcherzowo-moczowodowo-nerkowego V stopnia. U pacjentów z MWS typowo występują wady układu moczowo-płciowego (tab. 1)^(5,10). U tych chorych opisywano nerkę ektopową i nerkę dodatkową, wodonercze oraz odpływy pęcherzowo-moczowodowe. Wady narządów płciowych dotyczą najczęściej chłopców. Wśród nich wymienia się spodziectwo, wnętrostwo, dwudzielną mosznę oraz mikropenis. Dla noworodków z MWS typowa jest prawidłowa urodzeniowa masa ciała. W tym okresie rzadko również można zaobserwować mikrocefalię – występuje ona zwykle dopiero w okresie niemowlęcym i nie u wszystkich chorych. Od okresu noworodkowego może pojawić się hipotonia. Rozwój psychomotoryczny dzieci jest zwolniony. Tak zwane kamienie milowe rozwoju osiągane są ze znacznym opóźnieniem. Dzieci z MWS zaczynają chodzić średnio w wieku 4 lat, przy czym chód często jest nieprawidłowy, na szerokiej podstawie, z rękami zgiętymi w łokciach i uniesionymi dłońmi. Wyrzynanie się zębów jest opóźnione. Rozwój mowy występuje w wieku 5–6 lat. Pacjenci najczęściej są w stanie wypowiedzieć kilka pojedynczych słów. Może także wystąpić brak rozwoju mowy. Dorosłe osoby z MWS

period – it usually appears in infancy and does not occur in all patients. Hypotonia can be present in a newborn. The psychomotor development of MWS children is retarded. The so-called milestones of child development are achieved with delay. MWS children usually start walking at the age of 4, but the gait is frequently abnormal: wide-based with the arms flexed at the elbow and raised hands. Furthermore, teething is delayed. Speech development occurs at the age of 5–6. Patients are usually able to utter several single words. Speech development failure can also occur. Adults with MWS are usually of slim stature; failure to thrive is also common. Motor organ anomalies include flat feet, club feet and scoliosis.

MWS patients have typical facial features, which can be helpful in establishing a diagnosis. However, they can be poorly prominent soon after birth. As the child's face changes with age, specific features of the syndrome become visible. The face of a neonate with MWS is round or square-shaped with large, deep-set eyes. Hypertelorism (eyes wide apart) or telecanthus (increased intercanthal distance) and strabismus can occur. The eyebrows are sparse but broad.



Ryc. 1. Wybrane cechy dysmorfii twarzoczaszki u dziecka: hiperteloryzm, dymorficzne, zrotowane ku tyłowi uszy, ubytek tęczówki lewego oka
Fig. 1. Selected facial dysmorphic features in the patient: hypertelorism, dysmorphic ears rotated backwards and iris coloboma of the left eye

najczęściej mają szczupłą budowę ciała, obserwowany jest też nierzadko niedobór wzrostu. Z odchyień w narządzie ruchu stwierdza się u nich płaskostopie, stopę końsko-szpotawą oraz skoliozę.

Pacjenci z MWS mają charakterystyczne rysy twarzy, które mogą być pomocne w rozpoznaniu choroby. Są one jednak zazwyczaj słabo zaznaczone tuż po urodzeniu. W zmieniającej się wraz z wiekiem twarzy dochodzi do uwidaczniania kolejnych specyficznych cech zespołu. Twarz chorego noworodka jest okrągła lub kwadratowa, o dużych, głęboko osadzonych oczach. Występuje hiperteloryzm (szeroko rozstawione oczy) bądź telekantus (zwiększona odległość między wewnętrznymi kątami oczu) oraz zez. Brwi są rzadkie, ale szerokie. Dysmorfia twarzoczaszki ponadto obejmuje: siodełkowaty nos charakteryzujący się szeroką nasadą oraz bulwiastym zakończeniem; otwarte usta z pełną, wywiniętą wargą dolną; szpiczasty, wąski, trójkątnego kształtu podbródek. Uszy również są dysmorficzne, zrotowane ku tyłowi, z uniesionym dużym płatkim, przypominającym kształtem krwinkę czerwoną lub włoski makaron orecchiette. Na karku może występować nadmiar skóry. U dzieci starszych nos staje się wypukły, jego koniec wydłuża się i obniża. Brwi mogą stać się jeszcze bardziej wyraziste i szerokie, ułożone poziomo, o wydłużonej i poszerzonej części przyśrodkowej oraz rozrzedzone w środku. Wraz z wiekiem twarz się wydłuża, aż do osiągnięcia długości typowej dla populacji ogólnej, ale zuchwa staje się bardziej wydłużona i trójkątna. Przegroda nosowa zaczyna wystawać, dając wrażenie krótkiej rynienki podnosowej⁽³⁾. Cechy dysmorfii charakterystyczne dla MWS były widoczne również u opisywanej dziewczynki (ryc. 1 i 2).

Ze względu na wiek, w którym postawiono diagnozę, ocena sprawności intelektualnej dziecka nie była jeszcze do końca możliwa. Pacjentów z MWS cechuje niepełnosprawność intelektualna w stopniu znacznym bądź głębokim. Jednocześnie charakterystyczna jest dla nich pogodna i wrażliwa osobowość – osoby te są towarzyskie i często się uśmiechają, co niekiedy mylnie sugeruje zespół Angelmana^(3,5,10). U chorych mogą wystąpić padaczka oraz nieprawidłowy zapis EEG. Pierwsze napady drgawkowe pojawiają się najczęściej około 2. roku życia, może jednak do nich dojść już

Moreover, facial dysmorphia includes: saddle nose with typical broad base and bulbous tip, open mouth with thick and everted lower lip as well as pointed, narrow and triangular chin. Ears also show dysmorphic features: they are rotated backwards with uplifted, large lobes; their shape resembles a red blood cell or Italian “orecchiette” pasta. There can be excess skin on the neck. In older children, the nose becomes convex, and its tip lengthens and becomes more depressed. The eyebrows can become even broader and more



Ryc. 2. Dysmorfia ucha – rotacja ku tyłowi z uniesionym dużym płatkim przypominającym kształtem krwinkę czerwoną lub włoski makaron orecchiette

Fig. 2. Ear dysmorphia: backward rotation with the large uplifted lobe whose shape resembles a red blood cell or Italian “orecchiette” pasta

w okresie noworodkowym. Zwykle nie obserwuje się występowania pierwszych epizodów padaczki po 10. roku życia⁽³⁾. U przedstawianej dziewczynki po ukończeniu pierwszego roku życia zaobserwowano w EEG uogólnione zmiany o charakterze rozszanym w II i III stadium snu NREM, jednak klinicznie nie obserwowano padaczki.

Inne cechy MWS również były dobrze wyrażone u opiswanej dziewczynki. HSCR zdiagnozowano w okresie wczesnoniemowlęcym na podstawie typowych objawów. Trzeba zaznaczyć, że nie jest to schorzenie warunkujące rozpoznanie MWS. Coyle i Puri wskazują, że HSCR występuje u niespełna połowy chorych z MWS⁽²⁾. Co ważne, u chorych z MWS bez HSCR często występują przewlekłe zaparcia, prawdopodobnie spowodowane ultrakrótkimi fragmentami bezzwojowymi końcowego odcinka jelita cienkiego. Wadami kierującymi do rozpoznania w stronę MWS u prezentowanego dziecka były również wady serca pod postacią koarktacji aorty (*coarctation of the aorta*, CoA), przetrwałego przewodu tętniczego (*patent ductus arteriosus*, PDA) i ubytku w przegrodzie międzykomorowej (*ventricular septal defect*, VSD). Dane z literatury wskazują, że pacjenci z MWS często są obciążeni różnorodnymi wadami serca. Najczęściej są to: przetrwały przewód tętniczy Botalla, zwężenie zastawki tętnicy płucnej, wady przegrody międzyprzedsionkowej i międzykomorowej, zwężenie tętnicy płucnej oraz inne składowe tetralogii Fallota. Wady narządu wzroku pod postacią szczeliny tęczówki i siatkówki obecne u prezentowanego

prominent; they are horizontal with long and broad medial part and sparse in the middle. The face becomes elongated with age until it reaches the length typical of the general population. Nevertheless, the jaw is more prominent and triangular. The nasal septum becomes protruding, giving an impression of a short philtrum⁽³⁾. Dysmorphic features typical of MWS were also visible in the girl presented above (Figs. 1 and 2).

Due to the age at which the diagnosis was established, it was not possible to fully assess the intellectual ability. Patients with MWS are characterised by severe or profound intellectual disability. At the same time, they tend to have cheerful and sensitive personality – such patients are sociable and smile often – this sometimes erroneously suggests Angelman syndrome^(3,5,10). Patients can also suffer from epilepsy and have abnormal EEG readings. The first convulsions usually occur at the age of 2. However, they can also appear in the neonatal period. First signs of epilepsy are not usually observed after the age of 10⁽³⁾. In the girl presented above, EEG demonstrated generalised diffuse changes in the second and third stages of NREM sleep at the age of 1, but no clinical signs of epilepsy were observed.

The patient also presented other signs of MWS. HSCR was diagnosed in the neonatal period based on its typical signs. It must be emphasised that this disease does not confirm the final diagnosis of MWS. Coyle and Puri indicated that HSCR is observed in only a half of MWS patients⁽²⁾. Importantly, MWS patients without HSCR frequently suffer from chronic constipation which is probably caused by extremely short fragments of aganglionosis in the terminal segments of the small bowel. Anomalies that directed the diagnosis towards MWS in our patient were cardiac defects in the form of coarctation of the aorta (CoA), patent ductus arteriosus (PDA) and ventricular septal defect (VSD). Literature reports indicate that patients with MWS are frequently at risk of various cardiac anomalies. The most common include: patent ductus arteriosus, pulmonary valve stenosis, ventricular and atrial septal defects, pulmonary artery stenosis and other tetralogy of Fallot elements. Eye anomalies in the form of iris and retinal colobomas, which were observed in our patient, are relatively rare in MWS children. These defects have been reported to occur in fewer than 5% of patients^(3,5). Tab. 1 presents a comparison of clinical signs observed in our patient with disorders known to occur in MWS.

Clinical signs of MWS suggest that *ZEB2* gene participates in the development of neural crest cells, central nervous system, heart and the midline structures (corpus callosum agenesis, congenital kidney and urinary tract defects as well as pyloric stenosis)^(1,5,8).

In the girl presented above, the mutation in *ZEB2* gene was not localised in exon 8, which is the most common site of mutation in MWS patients. An 857_858delAG pathogenic mutation in one of the *ZEB2* gene alleles was found in exon 7. Genetic tests of parents can help determine

Objawy kliniczne w związku z mutacją w eksonie 7. – 857_858delAG <i>Clinical signs associated with exon 7 mutation – 857_858delAG</i>	Obecność u pacjentki <i>Presence of the signs in our patient</i>
Choroba Hirschsprunga <i>Hirschsprung's disease</i>	+
Upośledzenie umysłowe <i>Mental retardation</i>	?
Padaczka <i>Epilepsy</i>	Prawdopodobna <i>Probable</i>
Mikrocefalia <i>Microcephaly</i>	+
Charakterystyczny fenotyp twarzy <i>Typical facial phenotype</i>	+
Pacjenci zaczynają chodzić w wieku 6 lat <i>Patients start walking at the age of 6</i>	?
Sling płucny <i>Pulmonary sling</i>	–
Przetrwały przewód tętniczy <i>Patent ductus arteriosus</i>	+
Agenezja ciała modzelowatego <i>Corpus callosum agenesis</i>	+
Zwężenie tchawicy <i>Tracheal narrowing</i>	–

Tab. 2. Objawy kliniczne związane z mutacją w eksonie 7. (857_858delAG) i ich obecność u prezentowanej dziewczynki (na podstawie prac Mowata i wsp.^(6,7) oraz Ishihary i wsp.⁽⁸⁾)

Tab. 2. Clinical signs associated with the exon 7 mutation (857_858delAG) and their presence in our patient (based on Mowat et al.^(6,7) and Ishihara et al.⁽⁸⁾)

dziecka u ogółu chorych z MWS są jednak dość rzadkie – opisano je u mniej niż 5% pacjentów^(3,5). W tab. 1 porównano objawy kliniczne zaobserwowane u dziewczynki ze znanymi zaburzeniami opisywanymi w MWS.

Objawy kliniczne pacjentów z MWS sugerują, że gen *ZEB2* bierze udział w rozwoju komórek grzebienia nerwowego, ośrodkowego układu nerwowego, serca i rozwoju linii pośrodkowej ciała (agenezja ciała modzelowatego, wrodzone wady nerek i układu moczowego i zwężenie odźwiernika)^(1,5,8).

U prezentowanej dziewczynki mutacja genu *ZEB2* nie zaszła w eksonie 8., który jest jej najczęstszym miejscem u chorych z zespołem MWS. Patogenną mutację 857_858delAG w jednym allelu genu *ZEB2* zlokalizowano w eksonie 7. Badania genetyczne rodziców mogą określić, czy mutacja zaszła *de novo*, czy też była wynikiem mozaikowości rodziców. Rodzaj mutacji, jej miejsce oraz zakres, szczególnie delecji, przekłada się na obecność określonych cech klinicznych.

Mutację w eksonie 7., która wystąpiła u pacjentki, opisali w swoim artykule Ishihara i wsp. Cechy kliniczne z nią powiązane oraz ich obecność u pacjentki przedstawiono w tab. 2. W prezentowanym przypadku obraz kliniczny jest prawie zgodny z doniesieniem autorów tego artykułu (tab. 2)⁽⁸⁾.

Na obecnym etapie wiedzy nie ma możliwości leczenia przyczynowego pacjentów z MWS. Ze względu na wiele równoległych problemów zdrowotnych wymagają oni wielospecjalistycznej opieki zdrowotnej – kardiologicznej, gastrologicznej, okulistycznej, nefrologicznej, ortopedycznej i neurologicznej. W jak najkrótszym czasie od rozpoznania należy rozpocząć rehabilitację obejmującą fizjoterapię, terapię psychomotoryczną i logopedyczną. U dziecka z rozpoznaniem MWS zalecane są wszystkie rutynowe szczepienia^(6,11).

Istnieje niewiele danych dotyczących przeżycia pacjentów dotkniętych MWS. Dostępne źródła informują o śmierci dwojga dzieci w pierwszych miesiącach życia i jednego w wieku 3 lat. Najstarszy dotąd opisywany pacjent miał 30 lat⁽⁸⁾.

Wczesna diagnostyka molekularna zespołu ma duże znaczenie. Umożliwia jak najszybsze rozpoczęcie leczenia i rehabilitacji. Rozpoznanie MWS jest ważne także dla rodziny, niezależnie od rokowania. Pozwala na uporządkowanie i usprawnienie procesu leczenia oraz rehabilitacji dziecka, co wpływa znacząco na komfort życia zarówno pacjentów, jak i ich rodziców⁽⁵⁾.

PODSUMOWANIE

Zespół Mowata–Wilson jest stosunkowo nową jednostką kliniczną, dlatego szybkie ustalenie rozpoznania może być trudne. Diagnostyka w kierunku MWS wskazana jest u pacjentów z charakterystycznym fenotypem twarzy i opóźnieniem umysłowym, szczególnie jeśli współwystępują choroba Hirschsprunga lub przewlekłe zaparcia, padaczka, agenezja/niedorozwój ciała modzelowatego oraz wrodzone wady serca i nerek. Znajomość cech klinicznych zespołu zwiększa prawdopodobieństwo wcześniejszej diagnozy i objęcia dziecka wielodyscyplinarną opieką.

whether it is a *de novo* mutation or it results from mosaicism of parents. The type of mutation, its site and extent, particularly of deletion, translates into given clinical signs. The mutation in exon 7, which was found in our patient, was also described in a paper by Ishihara *et al.* Clinical features associated with this mutation and their presence in our patient are presented in Tab. 2. In our case, the clinical picture nearly completely corresponds to the one reported by the aforementioned authors (Tab. 2)⁽⁸⁾.

Currently, causal treatment of MWS patients is not possible. Due to numerous comorbidities, these patients require multidisciplinary care (cardiac, gastric, ophthalmological, nephrological, orthopaedic and neurological). Rehabilitation should be initiated as soon as possible. It should include physiotherapy as well as psychomotor and speech therapy. All routine vaccinations are recommended in children with diagnosed MWS^(6,11).

Data concerning survival of MWS patients are sparse. The available sources provide information about deaths of two children in the first months of life and one child at the age of 3. The oldest patient reported so far was 30 years old⁽⁸⁾.

An early molecular diagnosis of the syndrome is of significance. It enables rapid treatment and rehabilitation. Establishing an MWS diagnosis is also important for the family, irrespective of the prognosis. It enables the therapeutic process and rehabilitation to be ordered and perfected, which has a significant impact on the comfort of life of both parents and patients themselves⁽⁵⁾.

CONCLUSION

Mowat–Wilson syndrome is a relatively new clinical entity. That is why making a rapid diagnosis can be difficult. A diagnostic process for MWS is indicated in patients with typical facial features and mental retardation, particularly with concomitant Hirschsprung's disease or chronic constipation, epilepsy, corpus callosum agenesis/hypoplasia and congenital cardiac and renal anomalies. The knowledge of clinical signs of the syndrome makes earlier diagnosis and implementation of multidisciplinary care more likely.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Acknowledgements

The authors kindly thank MEDIGEN laboratory for the consent to the publication of genetic test results.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Podziękowania

Autorzy dziękują laboratorium MEDIGEN za możliwość publikacji wyników badań genetycznych.

Piśmiennictwo / References

1. Zweier C, Albrecht B, Mitulla B *et al.*: "Mowat–Wilson" syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by mutations in the zinc finger homeo box 1B gene. *Am J Med Genet* 2002; 108: 177–181.
2. Coyle D, Puri P: Hirschsprung's disease in children with Mowat–Wilson syndrome. *Pediatr Surg Int* 2015; 31: 711–717.
3. Garavelli L, Zollino M, Mainardi PC *et al.*: Mowat–Wilson syndrome: facial phenotype changing with age: study of 19 Italian patients and review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149A: 417–426.
4. Dastot-Le Moal F, Wilson M, Mowat D *et al.*: *ZFHX1B* mutations in patients with Mowat–Wilson syndrome. *Hum Mutat* 2007; 28: 313–321.
5. Garavelli L, Mainardi PC: Mowat–Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 42.
6. Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M: Mowat–Wilson syndrome. *J Med Genet* 2003; 40: 305–310.
7. Mowat DR, Croaker GDH, Cass DT *et al.*: Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23. *J Med Genet* 1998; 35: 617–623.
8. Ishihara N, Yamada K, Yamada Y *et al.*: Clinical and molecular analysis of Mowat–Wilson syndrome associated with *ZFHX1B* mutations and deletions at 2q22-q24.1. *J Med Genet* 2004; 41: 387–393.
9. Valera ET, Ferraz ST, Brassesco MS *et al.*: Mowat–Wilson syndrome: the first report of an association with central nervous system tumors. *Childs Nerv Syst* 2013; 29: 2151–2155.
10. Śmigiel R, Jakubiak A: Zespół Mowata i Wilsona – aspekty kliniczne i genetyczne. *Standardy Medyczne – Pediatria* 2009; 6: 629–634.
11. Zollino M, Garavelli L, Rauch A: Clinical utility gene card for: Mowat–Wilson syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; 19.