

## Муват–Вилсонов синдром – приказ болесника

Горан Чутурило<sup>1</sup>, Игор Стефановић<sup>1</sup>, Ида Јовановић<sup>1</sup>,  
Слободанка Милетић-Грковић<sup>1</sup>, Ивана Новаковић<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Институт за хуману генетику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Муват–Вилсонов (*Mowat–Wilson*) синдром (МВС) одликује се тешким менталним оштећењем и вишеструким конгениталним аномалијама. Путоказ ка дијагнози представљају специфична faciјална дисморфија с високо подигнутим ушним ресицама и Хиршпрунгова (*Hirschprung*) болест. Синдром може бити праћен хроничним затвором без Хиршпрунгове болести, због парцијалног оштећења броја и функције ганглијских ћелија. У основи МВС се налази хетерозиготна мутација гена *ZFHX1B*. Лечење синдрома обухвата рехабилитационо-стимулациони третман и симптоматску терапију.

**Приказ болесника** Код четворогодишњег дечака МВС се испољио менталним оштећењем, типичном faciјалном дисморфијом и вишеструким конгениталним аномалијама. У клиничком налазу су доминирали успорен раст и развој детета и срчана мана. Хипоганглиоза колона доказана биопсијом била је узрок повремених тешких опстипација. До узраста од три и по године урађено је неколико покушаја утврђивања етиологије поремећаја, али без резултата.

**Закључак** Удруженост поремећаја ганглионираности дебелог црева са другим конгениталним аномалијама или менталним оштећењем захтева диференцијалнодијагностичко разјашњавање у правцу неког од дисморфичких синдрома. Један од њих је МВС, чије су особености приказане у овом раду.

**Кључне речи:** Муват–Вилсонов синдром; психомоторна ретардација; faciјална дисморфија; Хиршпрунгова болест; хипоганглиоза колона

### УВОД

Муват (*Mowat*) и сарадници [1] су 1998. године објавили приказ шесторо деце с удруженошћу менталне ретардације, Хиршпрунгове (*Hirschprung*) болести, типичне faciјалне дисморфије и микроцефалије. Фацијална дисморфија се састојала од волуминозних и високо подигнутих ушних ресица, дубоко усађених очних јабучица, широког гребена и врха носа и проминентне браде. Поједини су имали низак раст. Пет од шест испитаника је боловало од Хиршпрунгове болести (четворо кратког сегмента), док је један болесник имао хроничну опстипацију с нормалним налазом биопсије ректума. Код свих је установљено интраутерино заостајање у расту. Урођена срчана мана је дијагностикована код три болесника. Болест овакве клиничке слике названа је Муват–Вилсонов (*Mowat–Wilson*) синдром (МВС). Отада је неколико аутора објавило укупно 45 приказа болесника са сличном клиничком сликом [1, 2].

Две независне групе научника предвођене Вакамацуом (*Wakamatsu*) [2] и Кашоом (*Cacheux*) [3] су 2001. године објавиле да се у основи овог клиничког ентитета налази хетерозиготна мутација гена *ZFHX1B* (познат и као *ZEB2* и *SIP1*) у региону 2q22. Нормалан производ овога гена је протеин из групе транскрипционих фактора са „цинканим прстима“, битан за контролу експресије гена укључених у ембриогенезу неуралног гребена. Поремећај миграције ћелија неуралног гребена налази се у основи Хиршпрунгове болести и конотрункалних срчаних мана [2]. Мутације овога гена су тзв. бесмислене (енгл. *nonsense*) или мутације које доводе до промене оквира читања ко-

дона (енгл. *frameshift*), док остатак оболелих има мање или веће делеције критичног региона [4-6].

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Код четворогодишњег дечака уочени су тешко ментално оштећење и вишеструке конгениталне аномалије (Слика 1). Анамнестички подаци о пренаталном периоду су указивали на пропорционално интраутерино заостајање у расту и изостанак деловања тератогених чинилаца. Кордоцентезом је установљен нормалан мушки кариотип (46, XY). Порођај је уследио у 37. гестационој недељи. Није било озбиљних перинаталних компликација. Током прве две године раст детета у целини је био значајно успорен, а забележено је и изразито кашњење у миљоказима менталног и моторног развоја. Доминирали су озбиљни проблеми с исхраном, те је дечаку у узрасту од 19 месеци урађена гастростома. Због честих тешких опстипација, у узрасту од две године урађена је биопсија дебелог црева. Налаз је указао на хипоганглиозу колона. Ултразвучним прегледом трбуха и мозга искључене су друге удружене аномалије. Одмах по рођењу дијагностикована је валвуларна стеноза плућне артерије. Последњи ехокардиографски налаз указао је на комбиновану валвуларну и суправалвуларну стенозу с последичном постстенотичном дилатацијом стабла и грана плућне артерије. Ову срчану ману дете засада добро подноси. С обзиром на постојање суправалвуларног сужења и претпоставку да балон-дилатација не би дала очекиване резултате, постављена је индикација за хируршко лечење.



**Слика 1.** Типична волуминозна и високо подигнута ушна ресица код болесника с Муват-Вилсоновим синдромом. Гастростома.  
**Figure 1.** Characteristic large and uplifted ear lobe in a patient with Mowat-Wilson syndrome. Gastrostoma.

До узраста од три и по године урађено је неколико покушаја утврђивања етиологије поремећаја. Постнатална кариотипизација је показала нормалан мушки кариотип. Селективни метаболички скрининг крви и урина и функција тиреоиде били су у границама нормалних вредности. Урађено је и испитивање на Вилијемсов (*Williams*) синдром методом полиморфних маркера, а резултат је био нормалан. Најзначајнији податак из породичне анамнезе био је операција дечакове мајке у детињству због Хиршпрунгове болести. Отац и старији брат су здрави.

У узрасту од четири године болесник је први пут упућен у генетско саветовалиште Универзитетске дечје клинике. У општем утиску су доминирали ситнија грађа у целини, грубље дисморфичне црте лица и аспект детета са значајним менталним оштећењем. Телесна висина (88 *cm*), телесна маса (12 *kg*) и обим главе (48 *cm*) су били значајно и пропорционално смањени, испод три стандардне девијације у односу на просечне вредности за узраст. Установљени су наглашени фронтални тубери, дубље усађене очне јабучице, антевертирани носни отвори са ширим врхом носа, ресице ушних шкољки подигнуте навише. Тестиси су били ретенирани. Аускултационо на срцу се чуо систолни шум 4-5/6 на бази лево парастернално. Дечак није ходао, нити говорио. Контрола главе и самостално седење су били успостављени. У понашању је доминирала веселост уз повремену краткотрајну појаву немотивисаног плача. Учени су и стереотипни покрети рукама мањег обима. Остали налази су били нормални.

Након претраге одговарајуће литературе и база података, постављена је дијагноза МВС.

## ДИСКУСИЈА

Описан је четворогодишњи дечак с тешким менталним оштећењем и бројним конгениталним аномалијама, чија клиничка слика болести потпуно одговара типичној презентацији МВС [7, 8]. Циљ објављивања овога приказа био је двојак. Према нашим сазнањима, реч је о првом приказу болесника са МВС у Србији. Такође, желели смо да подсетимо да поред најчешћих изолованих облика поремећаја ганглионираности дебелог црева постоје и синдромски облици овог клиничког ентитета [9, 10]. Главни проблем дијагностиковања дисморфологије јесте велики број синдрома и њихова неспецифична клиничка слика. Појава неког елемента клиничке слике који се јавља у само малом броју синдрома је веома значајна, јер често представља путоказ ка дијагнози. Отуда сматрамо корисним

**Табела 1.** Најзначајнији синдроми удружени с Хиршпрунговом болешћу  
**Table 1.** Most common syndromes associated with Hirschsprung disease

Синдром Syndrome	Хиршпрунгова болест Hirschsprung disease	Ментална ретардација Mental retardation	Микроцефалија Microcephaly	Путоказ ка дијагнози Key features
Муват-Вилсонов Mowat-Wilson	+	+	+	Подигнуте ушне ресице Uplifted ear lobes
Голдберг-Шпринценов Goldberg-Shprintzen	+	+	+	Расцеп непца Cleft of palate
Варденбургов тип IV Waardenburg type IV	+			Наглувост, бели прамен у коси Deafness, white forelock
Смит-Лемли-Опицов Smith-Lemli-Opitz	+	+/-	+	Повишен 7-дехидрохолестерол, синдактилија, аномалије гениталија Elevated 7 dehydrocholesterol, syndactyly, genital anomalies
Барде-Бидлијев Bardet-Biedl	+	+/-	-	Полидактилија, хипогонадизам, ретинопатија Polydactyly, hypogonadism, retinopathy
BRESHEK	+	+	-	Аномалије мозга, скелета, бубрега, ектодермална дисплазија Brain, skeletal and kidney anomalies, ectodermal dysplasia

преглед синдромских облика Хиршпрунгове болести, који је дат у табели 1.

Хиршпрунгова болест је изазвана недостатком ганглијских ћелија Ауербаховог (*Auerbach*) и Мајснеровог (*Meissner*) парасимпатичког нервног плексуса у захваћеном делу колона [11]. Хипоганглиоза колона код приказаног болесника може одговарати спектру поремећаја ганглионираности дебелог црева који се јавља код МВС [7]. Тај спектар се креће од потпуне аганглионираности с различитом дужином захваћеног сегмента до нормалног налаза биопсије колона код болесника с тешким констипацијама [6]. Уколико се и даље сумња на краћи аганглионираност сегмент, испитивање је потребно допунити аноректалном манометријом или поновити трансаналну биопсију ректума. Неколико студија је показало да се код болесника са МВС мушког пола знатно чешће јавља кратки сегмент аганглионираности, док је код болесника женског пола вероватнији дужи сегмент [9]. Други путаказ ка дијагнози МВС су волуминозне и навише усмерене ушне ресице. Податак о хроничној опстипацији код болесника с менталним оштећењем и поменутом малом аномалијом ушних шкољки треба, према томе, да побуди сумњу на овај синдром.

МВС је изазван оштећењем гена *ZFHX1B* на позицији 2q22. Производ овога гена је протеин *SIP1*, који је као транскрипциони фактор укључен у сложу регулацију експресије гена под чијом контролом се налази ембрионални развој неуралног гребена [2, 3, 6]. Имајући у виду ову чињеницу, налаз менталног оштећења код ових болесника је готово очекиван. Одраније је познато да се у основи патогенезе и Хиршпрунгове болести и конотрункарних срчаних мана налази поремећај миграције појединих субпопулација ће-

лија неуралног гребена које имају регулаторну улогу у органогенези.

Задатак клиничког генетичара је да болеснику, односно његовој породици пружи одговарајућу генетску информацију (савет) и да на разумљив начин разјасни узрок, клинички аспект болести, планирани дијагностички поступак, начин наслеђивања, генетски аспект планирања породице и могућности лечења. Узрок и клинички аспект МВС су изложени у досадашњој дискусији. Дијагноза се поставља клинички и, уколико је могуће, потврђује молекуларним (секвенционирање) или молекуларно-цитогенетским испитивањем [5, 8]. У свим досада објављеним случајевима МВС се јављао *de novo*, нефамилијарно, уз претпоставку да је до оштећења гена *ZFHX1B* дошло у гаметогенези једног од родитеља [6]. Родитељима се у таквим ситуацијама предочава ризик од рекуренције болести, који је истоветан ризику од гонадног мозаицизма. Тај у суштини емпиријски ризик је 1-2% за сваку наредну трудноћу. С обзиром на то да искуства о фамилијарној појави МВС досада нису објављена, веома је занимљива чињеница да је мајка приказаног болесника оперисана због Хиршпрунгове болести. Изолати ДНК дечака и родитеља су послати у референтни европски центар ради анализе критичног региона за МВС.

Пренатална дијагностика за МВС је могућа. Уколико је код пробанда генетским испитивањем откривена мутација, саветује се анализа ДНК плода добијене биопсијом хорионских ресица између 10. и 13. гестационе недеље. У супротном, требало би обавити неинвазивну пренаталну дијагностику засновану на редовним ултразвучним прегледима [12]. Лечење МВС обухвата примену симптоматске терапије и рани и дуготрајни рехабилитационо-стимулациони третман [13].

## ЛИТЕРАТУРА

- 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; 35:617-23.
- Wakamatsu N, Yamada Z, Ono T, et al. Mutations in SIP 1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nat Genet.* 2001; 27:369-70.
- Cacheux V, Dastot-LeMoal F, Kaariainen H, et al. Loss of function mutations in SIP 1 Smad interacting protein 1 results in a syndromic Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:1503-10.
- Wilson M, Mowat D, Dastot-Le Moal F, et al. Further delineation of the phenotype associated with heterozygous mutations in ZFHX1B. *Am J Med Gen.* 2003; 119A:257-65.
- Lurie IW, Supowitz KR, Rosenblum-Vos LS, et al. Phenotypic variability of del (2)(q22-q23): report of a case and review of the literature. *Genet Couns.* 1994; 5:11-4.
- Yamada K, Zamada Y, Namura N, et al. Nonsense and frameshift mutations in ZFHX1B, encoding Smad-interacting protein 1, cause a complex developmental disorder with a great variety of clinical features. *Am J Hum Genet.* 2001; 69:1178-85.
- Zweier C, Albrecht B, Mitulla B, et al. Mowat-Wilson syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognisable multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by mutations in the Zinc Finger Homeo Box 1B gene. *Am J Med Genet.* 2002; 108:177-81.
- Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M. Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet.* 2003; 40:305-10.
- Amiel J, Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *J Med Genet.* 2001; 38:729-39.
- Jovanović D. Kongenitalni megakolon. In: Zbornik predavanja. Pedijatrijska škola Srbije i Crne Gore, seminar VIII, Herceg Novi. Beograd: Planeta print; 2005. p.302-307.
- Radlović N, Perišić V, Lukač R, et al. Oboljenja gastrointestinalnog trakta. In: Stepanović R, editor. Pedijatrija. Beograd: Savremena administracija a.d.; 2001.
- Espinosa-Parrilla Y, Encha-Razavi F, Attie-Bitach T, Martinovic J, Morichon-Delvallez N, Munnich A, et al. Molecular screening of the ZFHX1B gene in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn.* 2004; 24:298-301.
- Adam MP, Schelley S, Gallagher R, Brady AN, Barr K, Blumberg B, et al. Clinical features and management issues in Mowat-Wilson syndrome. *Am J Med Genet A.* 2006; 140:2730-41.

## Mowat–Wilson Syndrome – A Case Report

Goran Čuturilo<sup>1</sup>, Igor Stefanović<sup>1</sup>, Ida Jovanović<sup>1</sup>, Slobodanka Miletić-Grković<sup>1</sup>, Ivana Novaković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University Children's Hospital, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Institute of Human Genetics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Mowat-Wilson syndrome (MWS) is characterised by severe mental retardation and multiple congenital anomalies. Key features for diagnosis are specific facial dysmorphism with uplifted ear lobes and Hirschsprung's disease. Ganglionic disorders of the colon, both the number of ganglion cells and the length of the aganglionic segment vary significantly in these patients. The disease is caused by ZFX1B gene mutation. The management of MWS is symptomatic.

**Case outline** We report a four-year old boy with mental retardation, specific facial dysmorphism and multiple anomalies. During prenatal follow-up intrauterine growth retardation was revealed. Karyotype was normal. Clinical findings showed

that growth and mental retardation, gastrointestinal disturbance and heart defect were predominant. A gastrostoma was inserted. Hypoganglionosis of the colon caused severe obstipation. He had a severe stenosis of the pulmonary artery and was a candidate for cardiac surgery. There were several attempts to establish diagnosis, but so far, without results.

**Conclusion** Hirschsprung's disease/hypoganglionosis of the colon associated with other congenital anomalies or mental retardation require evaluation for dysmorphic syndromes. One of them is MWS, presented in this report.

**Keywords:** Mowat-Wilson syndrome; psychomotor retardation; facial dysmorphism; Hirschsprung's disease