Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: : Zespół Mowat-Wilson

Synonimy: MWS, Mowat-Wilson syndrome

OMIM: 235730

ORPHA kod: 2152

ICD-10: Q43.1

Definicja choroby

Zespół Mowat-Wilson (MWS) to zaburzenie wywołane występującymi zazwyczaj de novo, dominującymi mutacjami genu ZEB2. Po raz pierwszy zespół został wyodrębniony w 1998 roku przez doktora Davida R. Mowata, doktor Meredith J. Wilson i in., którzy opisali 6 pacjentów z opóźnieniem intelektualnym, specyficznym wyglądem twarzy oraz chorobą Hirschsprunga. Początkowo opisy przypadków klinicznych obejmowały pacjentów wyłącznie z chorobą Hirschsprunga. Jednak kolejne badania wykazały, że nie jest ona objawem koniecznym, a rozpoznanie można postawić na podstawie charakterystycznego wyglądu twarzy oraz nieprawidłowego rozwoju psychoruchowego, a następnie intelektualnego.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Opisując początkowo nowy zespół, jako jego przypuszczalną przyczynę podano interstycjalną delecję chromosomu 2. W 2001 roku jednak zidentyfikowano gen ZEB2, zlokalizowany w regionie krytycznym 2q22 i odpowiedzialny za MWS. Choroba występuje sporadycznie i dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący. W większości przypadków efektem mutacji jest nieobecność/powstawanie skróconej formy białka SIB1, co skutkuje utratą jego funkcji. Najczęściej występującymi mutacjami są: mutacje powodujące przesunięcie ramki odczytu, mutacje nonsensowne, mutacje powodujące nieprawidłowe składanie RNA. Nie znaleziono powiązania między występowaniem polimorfizmów a ciężkością choroby. Wykazano natomiast zależność między przebiegiem choroby a

rodzajem mutacji - pacjenci z dużymi delecjami mają znacznie cięższe objawy oraz dodatkowe nieprawidłowości.

W większości przypadków MWS występuje sporadycznie jako efekt mutacji de novo. Przypadki rodzinne choroby dotyczą około 1–2% wszystkich pacjentów. Jednak nie można wykluczyć rzadkiego zjawiska mozaikowatości germinalnej u jednego z rodziców. Z tego powodu ryzyko ponownego wystąpienia zespołu u kolejnego potomstwa rodziców osoby chorej szacuje się na ok. 1,5%. Istnieje ponadto możliwość przeprowadzenia badania prenatalnego w kierunku MWS. Nie ma cech charakterystycznych dla zespołu widocznych w badaniach USG płodu, ale w niektórych przypadkach można zaobserwować poszerzenie fałdu karkowego bądź niedorozwój ciała modzelowatego.

Epidemiologia

Częstość występowania zespołu Mowat-Wilson jest jak dotąd nieznana. Prawdopodobnie wielu pacjentów, zwłaszcza bez choroby Hirschsprunga, jest niezdiagnozowanych.

Opis kliniczny

Jakkolwiek kliniczne kryteria dla zespołu Mowat-Wilson nie zostały ustalone, to typowy wygląd twarzy oraz towarzyszące mu różne wrodzone nieprawidłowości mogą wskazywać na rozpoznanie. W okresie noworodkowym twarz jest kształtu kwadratowego z wysokim czołem, włosy są rzadkie i cienkie, na karku występuje nadmiar skóry. Podbródek jest szpiczasty, wąski, o trójkątnym kształcie. Oczy są duże, głęboko osadzone, występuje hiperteloryzm bądź telecantus oraz zez. Nasada nosa jest szeroka, nos siodełkowaty z wydatnym, bulwiastym zakończeniem. Usta są otwarte z pełną, wywiniętą wargą dolną. Uszy są dysmorficzne, zrotowane ku tyłowi z dużym, uniesionym płatkiem o charakterystycznej budowie krwinki czerwonej. U wszystkich pacjentów występuje niepełnosprawność intelektualna, najczęściej w stopniu znacznym bądź ciężkim. Dzieci rozwijają się wolniej, osiąganie kamieni milowych jest znacznie opóźnione. Większość osób jest szczupła, często występuje niedobór wzrostu. W dzieciństwie palce są szpiczaste, z wydatnymi opuszkami. Może występować płaskostopie oraz stopy końsko-szpotawe. Większość osób ma pogodną osobowość – często się uśmiechają, są wrażliwe i towarzyskie. Wśród innych częstych objawów zespołu występują: napady drgawkowe, wady serca (np. przetrwały przewód Botalla, zwężenie zastawki tętnicy płucnej), wady nerek oraz rozrodczych narządów płciowych zewnętrznych (częściej u chłopców). Choroba Hirschsprunga zaś dotyczy jedynie części (62%) pacjentów z MWS i częściej opisywana jest u chłopców.

Diagnostyka

U osób z podejrzeniem MWS możliwe jest przeprowadzenie szczegółowych badań genetycznych. Badaniem cytogenetycznym można wykluczyć duże delecje i translokacje chromosomowe. Analiza FISH umożliwia wykrycie delecji submikroskopowych. Badaniem MLPA możemy również potwierdzić delecje większe niż kilkanaście nukleotydów obejmujące nawet cały gen. Największa liczba mutacji (79%) identyfikowana jest przez sekwencjonowanie części kodującej genu ZEB2. W sytuacjach, w których zawiodły metody konwencjonalne można zastosować półilościową fluorescencyjną złożoną reakcję łańcuchową polimerazy.

Leczenie

Dzieci z MWS, podobnie jak dzieci z innymi ciężkimi zaburzeniami neurorozwojowymi, wymagają wielospecjalistycznej opieki, w tym regularnej oceny pediatrycznej, najbardziej optymalnie przez doświadczonego pediatrę zaznajomionego z objawami i przebiegiem klinicznym zespołu. Wrodzona wada serca oraz choroba Hirschprunga mogą wymagać interwencji chirurgicznej w pierwszych dniach lub miesiącach życia, podobnie jak wady układu moczowo-płciowego. U wielu pacjentów występują napady drgawkowe. Zdarza się, że w dzieciństwie są oporne na leczenie, jednak w wieku późniejszym zapobieganie im jest znacznie łatwiejsze. Ze względu na występujące opóźnienie psychomotoryczne, ważne jest jak najszybsze rozpoczęcie rehabilitacji oraz wczesnego wspomagania rozwoju.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwwskazań do szczepień.

Zalecenia szczególne

Osoby z MWS wymagają wielospecjalistycznej opieki z zależności od występujących objawów.

Rokowanie

W dużej mierze zależy od obecności i ciężkości poszczególnych wad wrodzonych. W literaturze istnieją doniesienia o pacjentach dożywających do wieku wczesnej dorosłości, choć wymagających asysty w wykonywaniu czynności dnia codziennego.

Organizacje pacjenckie

https://mowat-wilson.org/living-with-mws/mws-genetics/

https://www.facebook.com/groups/117420161932299

Ważne strony internetowe

www.orpha.net

www.ncbi.nlm.nih.gov/books

www.omim.org

Autor/autorzy opisu:

Robert Śmigiel, Katarzyna Marzęda Uniwersytet Medyczny Wrocław, Uniwersyteckie Centrum Chorób Rzadkich we Wrocławiu,

Data opisu

07.05.2023

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.