

51

MOWAT-WILSONOV SINDROM

Mowat-Wilsonov sindrom (MWS) rijedak je genetski poremećaj koji se može pojaviti pri rođenju ili kasnije u djetinjstvu. MWS karakteriziraju intelektualne poteškoće, prepoznatljive crte lica i napadaji. Kod nekih osoba javljaju se i druge urođene anomalije i mogu uključivati gastrointestinalnu bolest poznatu kao Hirschsprungova bolest (40-50 % osoba) kod koje je prisutno suženje dijela debelog crijeva, očne (oftalmološke) mane, srčane mane, abnormalnosti bubrega, abnormalnosti muških genitalija i niski rast. Kod nekih oboljelih osoba ovo se stanje neće prepoznati sve do djetinjstva ili odrasle dobi, osobito kada nije prisutna Hirschsprungova bolest. MWS uzrokuje abnormalnost u ZEB2 genu koja je obično rezultat nove genetske promjene (mutacije) kod oboljele osobe.

Znakovi i simptomi

MWS je povezan s nizom tjelesnih simptoma, kao i intelektualnim poteškoćama. Većina osoba s MWS-om ima teške intelektualne poteškoće, iako mali broj ima blaža obilježja i samo umjerene intelektualne poteškoće. Osobe oboljele od MWS-a obično imaju prepoznatljiv izgled lica, odsutan ili jako ograničen govor i često imaju napadaje. Neki fizički problemi mogu se pojaviti pri

rođenju ili u djetinjstvu. Oni uključuju crijevni poremećaj Hirschsprungovu bolest kod otprilike polovice osoba koje boluju od MWS-a, probleme s razvojem bubrega i muških genitalija (hipospadija), urođene srčane mane, probleme s očima i odsutnost područja mozga koje povezuje dvije moždane hemisfere (ageneza corpus callosuma). Kasnije značajke mogu uključivati malu veličinu glave (mikrocefaliju) i nizak rast. Sada su dostupni specifični grafikoni rasta za MWS. Kronični zatvor može se pojaviti čak i kod osoba koje nemaju Hirschsprungovu bolest. Zatvor kod osoba s MWS-om treba istražiti s obzirom na mogućnost vrlo kratkog segmenta Hirschsprungove bolesti.

Prepoznatljiv izgled lica osoba s MWS-om najdosljednija je značajka ovog stanja i može ga prepoznati iskusni medicinski specijalist. Uobičajene značajke uključuju visoko čelo, široke obrve koje su široko razmaknute u sredini, široko razmaknute oči (hipertelorizam) koje su velike i duboko usađene, uzdignute ušne školjke sa središnjom udubinom, relativno mali nos (kod beba) s istaknutim zaobljenim vrhom nosa, istaknuti dio između nosnica (kolumela), otvorena usta s gornjom usnom u obliku slova M i istaknutu,

ali usku i trokutastu šiljastu bradu. Moguće je da neće sve ove značajke biti vidljive kod beba. Neke crte lica s vremenom postaju vidljivije, pa je dijagnozu MWS-a lakše postaviti kod starije djece.

Djeca s MWS-om napreduju u razvoju (kao što su sjedenje, puzanje i hodanje) znatno sporije od prosjeka. Govor je često odgođen ili odsutan, uz nekoliko iznimaka (vidjeti blagi Mowat-Wilsonov sindrom). Razumijevanje je obično bolje od sposobnosti govora, a djeca mogu komunicirati na neverbalne načine poput znakovnog jezika ili korištenja komunikacijskog uređaja. Obično su vesela i često se smiju.

Napadaji su česti i javljaju se u otprilike 90 % osoba do desete godine života. Napadaje je teško kontrolirati u djetinjstvu, ali obično nisu veliki problem u odrasloj dobi. Mala podskupina pojedinaca patit će od električnog statusa epileptikusa tijekom spavanja (ESES) koji može dovesti do gubitka nekih razvojnih i fizičkih vještina ako se ne liječi.

Iako se kod dojenčadi s MWS-om mogu pojaviti razne urođene abnormalnosti, važno je napomenuti da oboljela dojenčad neće imati

sve anomalije povezane s tim stanjem. Jedna uobičajena urođena abnormalnost je Hirschsprungova bolest, gastrointestinalno stanje karakterizirano odsutnošću određenih tijela živčanih stanica (ganglija) u stijenci glatkih mišića unutar regije debelog crijeva. Kao rezultat toga, postoji odsutnost ili oštećenje nevoljnih, ritmičkih kontrakcija koje pokreću hranu kroz gastrointestinalni trakt (peristaltika). Simptomi Hirschsprungove bolesti uključuju zatvor, povraćanje, gubitak apetita, nadutost ili oticanje abdomena, abnormalno nakupljanje izmeta unutar debelog crijeva i proširenje debelog crijeva iznad zahvaćenog segmenta (megakolon). Hirschsprungova bolest može na kraju uzrokovati proljev, dehidraciju i neuspjeh u rastu i debljanju očekivanom brzinom (neuspjeh u razvoju). Nizak je rast uobičajen kod MWS-a, iako su neke osobe normalnog rasta.

Jedan rijedak nalaz je nedostatak slezene, organa koji pomaže u borbi protiv određenih vrsta infekcija. Kod svih osoba s MWS-om u vrijeme postavljanja dijagnoze treba provjeriti imaju li slezenu. To se može učiniti ultrazvukom abdomena. Krvni test ponekad također može ukazati na nedostatak slezene.

Blagi Mowat-Wilsonov sindrom
Identificiran je podskup osoba s MWS-om koje imaju blage karakteristike. Takve osobe možda nemaju malformacije ili mogu imati manje značajki lica povezanih s ovom bolešću, što ponekad otežava dijagnozu samo na temelju fizičkih nalaza. Osim toga, takve osobe mogu imati intelektualne poteškoće koje se mogu klasificirati kao umjerene, a ne teške. Govorne sposobnosti su naprednije, a neke mogu govoriti

kratkim rečenicama do sredine djetinjstva. Osobe koje boluju od blagog MWS-a obično imaju misens mutaciju u ZEB2 genu, što dovodi do proteina koji ima smanjenu, a ne odsutnu funkciju (vidjeti odjeljak Uzroci).

Uzroci

MWS je autosomno dominantni genetski poremećaj uzrokovan abnormalnošću (mutacijom) u genu zvanom ZEB2. Ova mutacija dovodi do gubitka funkcije (često) ili smanjene funkcije (rijetko) ovog gena. ZEB2 gen (ranije zvan ZFX1B ili SIP1) nalazi se na kromosomu 2 u regiji 2q22.3. Geni daju upute za stvaranje proteina koji igra ključnu ulogu u formiranju mnogih organa i tkiva u tijelu prije rođenja. Kada se mutacija dogodi u jednoj kopiji ovog gena, proizvedeni protein može biti neispravan, neučinkovit ili odsutan. To utječe na razvoj mnogih organa i tkiva u cijelom tijelu, posebno mozgu. MWS se gotovo uvijek javlja kao nova (sporadična ili de novo) mutacija. To znači da se u gotovo svim slučajevima genska mutacija dogodila u vrijeme formiranja jajne stanice ili spermija samo za to dijete, te neće biti zahvaćen nijedan drugi član obitelji. Obično se ne nasljeđuje od zdravog roditelja niti ga on „nosi“.

U vrlo malom broju obitelji više od jednog djeteta boluje od MWS-a. Od više od 300 osoba opisanih u literaturi, recidiv MWS-a zabilježen je u samo 5 obitelji. Vjerojatnost recidiva za roditelje koji imaju dijete koje boluje od MWS-a je stoga otprilike 2 % ili manje. On bi se mogao javiti ako jedan roditelj ima udio stanica u svojim jajnicima ili testisima koji imaju mutaciju koja uzrokuje MWS. To se zove mozaicizam zametne linije.

Dominantni genetski poremećaji javljaju se kada je za izazivanje

bolesti potrebna samo jedna kopija abnormalnog gena. Zbog ozbiljnosti stanja, malo je vjerojatno da će oboljele osobe imati vlastitu djecu i nije bilo izvještaja o reprodukciji osoba s MWS-om. Ako bi se oboljela osoba mogla razmnožavati, postojalo bi 50 % šanse u svakoj trudnoći da će rezultirati djetetom koje boluje od ove bolesti.

Dijagnoza

MWS se obično dijagnosticira tijekom dojenačke dobi ili djetinjstva, na temelju temeljite kliničke procjene, identifikacije karakterističnih tjelesnih nalaza i izgleda lica te informacija iz raznih specijaliziranih testova. Mnoge od ovih značajki s vremenom postaju sve izraženije pa je dijagnozu lakše postaviti kod starijih osoba.

Provjera značajki može uključivati slikovne tehnike kao što su kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MRI) mozga, ultrazvuk bubrega ili ultrazvuk srca.

Klinička dijagnoza može se potvrditi molekularno genetskim testiranjem na mutacije u ZEB2 genu. Standardno testiranje kromosoma može se obaviti kod MWS-a kako bi se isključilo premještanje kromosoma koje uključuje kromosom 2q22, što je rijetko.

Standardne terapije Liječenje

Liječenje osoba s MWS-om treba biti usmjereno prema potrebama svakog pojedinca. Možda će biti potrebno da tim stručnjaka radi zajedno i planira najbolju strategiju koja će svakom pojedincu omogućiti da ostvari svoj puni potencijal. Baš kao što će svaki pojedinac biti drugačiji, plan liječenja bit će jedinstven i o njemu je najbolje razgovarati sa zdravstvenim djelatnicima uključenim u plan skrbi.

Kod MWS-a, povezana stanja uključujući Hirschsprungovu bolest, srčane mane i napadaje zahtijevaju intervenciju relevantnih stručnjaka, poput neurologa, kardiologa i kirurga. Fizikalna terapija, radna terapija i logopedska terapija mogu biti korisne u pomoći djeci s kašnjenjem u razvoju da ostvare svoj puni potencijal.

Liječenje Hirschsprungove bolesti obično uključuje operaciju za ublažavanje opstrukcije crijeva. Napravi se privremeni otvor debelog crijeva u trbušnoj stijenci (kolostomija)

i kasnije se izvodi druga operacija kako bi se uklonio nefunkcionalni dio debelog crijeva i ponovno spojili zdravi dijelovi crijeva. Mogu se izvesti i druge operacije za liječenje specifičnih urođenih anomalija kao što su srčane mane i abnormalnosti mokraćnog sustava.

U nekim slučajevima, napadaji su bili otporni na liječenje u djetinjstvu, ali ih je bilo lakše kontrolirati kod adolescenata i odraslih. Rijetko je da kognitivne i motoričke vještine osobe s MWS-om regresiraju. Međutim,

utvrđeno je da podskup osoba kod kojih se javlja regresija imaju električni status epileptikusa tijekom spavanja (ESES), koji je nakon liječenja rezultirao poboljšanjima izgubljenih vještina.

Kod osoba koje nemaju funkcionalnu slezenu može se razmotriti davanje specifičnih imunizacija, a ponekad i svakodnevnih antibiotika.

Genetsko savjetovanje preporučuje se oboljelim osobama i njihovim obiteljima.