

Kaja Bator<sup>1</sup>, Weronika Machaj<sup>2</sup>, Iwona Matus<sup>1</sup>,  
Krystian Szypuła<sup>3</sup>, Marta Misiuk-Hojło<sup>4</sup>

Otrzymano: 28.06.2023

Zaakceptowano: 21.11.2023

Opublikowano: 29.12.2023

## Zmiany narządu wzroku w przebiegu zespołu Mowata–Wilson – opis czterech przypadków klinicznych

### Ocular abnormalities in Mowat–Wilson syndrome – a case series of four patients


<sup>1</sup> Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, Wrocław, Polska

<sup>2</sup> Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

<sup>3</sup> Centrum Medyczne w Łańcucie, Łańcút, Polska

<sup>4</sup> Katedra i Klinika Okulistyki, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Adres do korespondencji: Kaja Bator, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, e-mail: batorkaja@gmail.com

 <https://doi.org/10.15557/PiMR.2023.0075>

#### ORCID iDs

1. Kaja Bator <https://orcid.org/0009-0001-0288-0238>
2. Weronika Machaj <https://orcid.org/0009-0004-7240-479X>
3. Iwona Matus <https://orcid.org/0009-0008-5052-7202>
4. Krystian Szypuła <https://orcid.org/0000-0002-9334-291X>
5. Marta Misiuk-Hojło <https://orcid.org/0000-0002-4020-3203>

#### Streszczenie

Zespół Mowata–Wilson jest rzadkim zespołem wad wrodzonych o podłożu genetycznym. U pacjentów występują charakterystyczna dysmorfia twarzy, niepełnosprawność intelektualna oraz zaburzenia ze strony układów nerwowego, krwionośnego, pokarmowego, a także moczowo-płciowego. W dostępnej literaturze niewiele jest jednak opisów dotyczących zaburzeń ze strony narządu wzroku, które stanowią istotny problem wśród dzieci ze zdiagnozowanym zespołem Mowata–Wilson. W artykule autorzy przedstawili opis czterech przypadków klinicznych, skupiając się głównie na nieprawidłowościach ocznych występujących w przebiegu choroby. Choć manifestacje okulistyczne pojawiają się według danych u mniej niż 10% chorych, należy podkreślić, że w przypadku podejrzenia lub rozpoznania u dziecka zespołu Mowata–Wilson powinno się skierować pacjenta do ośrodków o najwyższym stopniu referencyjności w celu wykonania pełnej diagnostyki i wdrożenia specjalistycznego leczenia.

**Słowa kluczowe:** zespół Mowata–Wilson, wady narządu wzroku, choroba Hirschsprunga, niepełnosprawność intelektualna

#### Abstract

Mowat–Wilson syndrome is a rare genetic disorder. Patients present with characteristic facial dysmorphism, intellectual disability, and disorders of the nervous, circulatory, gastrointestinal, and genitourinary systems. However, in the available literature there are few descriptions of ocular abnormalities, which are a significant problem among children diagnosed with Mowat–Wilson syndrome. This article reports four clinical cases, focusing mainly on the ocular abnormalities that occur during the course of the disease. Even though ophthalmic manifestations, based on the current data, affect less than 10% of patients, if Mowat–Wilson syndrome is suspected or diagnosed, the child should be referred to a medical centre with the highest level of referral for full diagnostics and implementation of specialised treatment.

**Keywords:** Mowat–Wilson syndrome, ocular abnormalities, Hirschsprung's disease, intellectual disability syndrome

## WSTĘP

Zespół Mowata–Wilson (*Mowat–Wilson syndrome*, MWS) należy do rzadkich zespołów wad genetycznych. W dostępnej literaturze występuje też pod nazwą „choroba Hirschsprunga – niepełnosprawność intelektualna”.

Rozpoznanie ustala się na podstawie charakterystycznego obrazu klinicznego, do którego zalicza się klasyczną dla MWS dysmorfie twarzy, chorobę Hirschsprunga, a także niepełnosprawność intelektualną. Jednak gdy przebieg jest skąpoobjawowy i u dziecka nie stwierdza się typowego fenotypu, potwierdzenie diagnozy wymaga wykonania badań molekularnych. W dostępnej literaturze rzadko odnotowuje się nieprawidłowości narządu wzroku u osób z MWS<sup>(1–4)</sup>. W związku ze skrajnie niską częstością występowania zespołu postanowiliśmy zaprezentować cztery przypadki kliniczne dzieci z MWS z trzech ośrodków okulistycznych w Polsce ze zmianami w obrębie narządu wzroku wykrytymi w procesie diagnostycznym. Warto podkreślić, iż zebranie takiej liczby pacjentów było możliwe dzięki funkcjonowaniu grupy zrzeszającej rodziców dzieci z MWS.

## OPIS PRZYPADKÓW

### Przypadek 1: 11-letni chłopiec

Chłopiec został zdiagnozowany w wieku 4 lat. W badaniach genetycznych wykazano, że jest nosicielem delecji około 17,5 Mbp (*megabase pairs*, milionów par zasad) w obrębie długiego ramienia chromosomu 2 – stwierdzono uszkodzenie kopii genu *ZEB2*. Mutacja powstała *de novo* – w badaniach ustalono, iż rodzice nie są nosicielami wadliwego genu. U pacjenta występują typowe dla MWS zaburzenia układu krwionośnego i rozwoju narządów płciowych (spodziectwo, wnetrostwo) oraz niepełnosprawność intelektualna.

Chłopiec został skierowany do okulisty przez lekarza rodzinnego, który stwierdził nieprawidłowości w obrębie narządu wzroku. Pogłębiona diagnostyka okulistyczna ujawniła wadę refrakcyjną wzroku – dalekowzroczność z astygmatyzmem [sfera (sph) +2,25, cylinder (cyl) –1,5, oś (ax) 130], którą następnie skorygowano odpowiednio dobranymi okularami.

### Przypadek 2: 13-letnia dziewczynka

Dziewczynka otrzymała diagnozę MWS, gdy miała 6 lat. W procesie diagnostycznym, zanim ustalono prawidłowe rozpoznanie, podejrzewano wiele schorzeń. W badaniu genetycznym potwierdzono obecność mutacji p.Gln694Ter, nierejestrowanej dotychczas w bazie danych, w jednym allelu genu *ZEB2*. Tak jak u wcześniej opisanego pacjenta, mutacja powstała *de novo*.

U dziewczynki zdiagnozowano wrodzoną wadę serca (zwężenie zastawki aorty, drożny przewód tętniczy, dwupłatkowa zastawka aorty), padaczkę i chorobę Hirschsprunga.

Badanie okulistyczne wykazało zaburzenia tarczy nerwu wzrokowego i wrodzoną zaćmę obuoczną, bardziej zaawansowaną w oku prawym. W celu poprawy widzenia wykonano zabiegi usunięcia zaćmy z wszczepieniem soczewek wewnątrzgałkowych – na początku do oka prawego (w 2019 roku), a następnie do oka lewego (w 2021 roku). W wyniku leczenia operacyjnego uzyskano pełną ostrość wzroku.

### Przypadek 3: 18-letni chłopiec

Diagnozę MWS postawiono, gdy pacjent miał 12 lat, na podstawie licznych cech dysmorfii oraz po wykonaniu badań genetycznych potwierdzających mutację *de novo* w obrębie genu *ZEB2*. Proces diagnostyczny był bardzo długi – zanim ustalono rozpoznanie, wykluczono wiele innych, częstszych jednostek chorobowych (wśród nich zespół Angelmana czy autyzm).

W obrazie klinicznym występowały: padaczka (zdiagnozowana w 4. roku życia), niepełnosprawność intelektualna znacznego stopnia, agenezja ciała modzelowatego w badaniach obrazowych mózgowia oraz nieliczne nieprawidłowości kardiologiczne, aktualnie nieistotne hemodynamicznie. Dodatkowo u chłopca zdiagnozowano mózgowie porażenie dziecięce.

W 2020 roku lekarz rodzinny skierował pacjenta z podejrzeniem zaćmy do oddziału okulistycznego. Badanie przedmiotowe wykazało występującą obuoczną zaćmę całkowitą, która rozwinęła się w 13. roku życia dziecka; ponadto stwierdzono prawidłowe wodzenie wzrokiem za przedmiotami i brak nieprawidłowości w odcinku przednim oka i badaniu dna oka. W związku ze stopniem zaawansowania zaćmy podjęto decyzję o zabiegu fakoemulsyfikacji zaćmy z wszczepieniem wewnątrzgałkowych soczewek jednoogniskowych. Ze względu na znaczną niepełnosprawność intelektualną pacjenta i brak współpracy dokonano jednoczasowego usunięcia zaćmy w obydwu oczach w znieczuleniu ogólnym. W okresie pooperacyjnym nie odnotowano żadnych powikłań. Operację wykonano w 2020 roku, odąd pacjent pozostaje pod opieką poradni okulistycznej.

### Przypadek 4: 4-letni chłopiec

U chłopca diagnoza została postawiona w pierwszych dniach życia, ze względu na charakterystyczne, wyraźne cechy fenotypowe opisywanego zespołu genetycznego. Dziecko z dysmorfie twarzy miało stosunkowo głęboko osadzone gałki oczne i wąskie szpary powiekowe, w niewielkim stopniu ustawione skośnie. Co więcej, badanie przedmiotowe ujawniło zezą zbieżnego oraz prawostronne małowocze. Dalsza ewaluacja okulistyczna wykazała brak reakcji źrenicy oka prawego (OP) na światło i brak przejrzystości soczewki OP, sugerujący zaćmę wrodzoną. W nieinwazyjnym badaniu ultrasonograficznym (USG) OP w prezentacji B stwierdzono całkowite odwarstwienie siatkówki w postaci leja zamkniętego wraz z hiperechogennymi proliferacjami łącznotkankowymi wewnątrz gałki oka. Zaawansowane



Ryc. 1 A, B. Pojedyncze cechy dysmorfii twarzoczaszki – hiperteloryzm, duże brwi (skąpe w środkowej części, gęstsze obwodowo), duże i nisko osadzone małżowiny uszne

zmiany w obrębie OP nie rokowały rozwoju widzenia, więc w 2022 roku podjęto decyzję o zabiegu enukleacji z następnym wszczepieniem protezy oka. Oko lewe w przeprowadzonych badaniach nie odbiegało od normy. W obrazie klinicznym występują także tetralogia Fallota oraz wady układu moczowo-płciowego (spodziectwo i niezstąpione jądro prawe).

## OMÓWIENIE

MWS to rzadki zespół wad wrodzonych. Według danych opublikowanych w „Orphanet Journal of Rare Diseases” do 2020 roku odnotowano 350 przypadków dzieci z MWS<sup>(5)</sup>. W związku z rzadkością MWS i trudnościami diagnostycznymi określenie dokładnej częstości występowania choroby nie jest możliwe, a szacowane liczby przypadków mogą być znacznie zaniżone.

Opisywany zespół dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący. W dostępnej literaturze większość przypadków to mutacje *de novo* genu *ZEB2*, zlokalizowanego na chromosomie 2.

U chorych z MWS występuje charakterystyczna dysmorfia twarzoczaszki, do której zalicza się hiperteloryzm oczny, telekantus, głęboko osadzone oczy, szerokie brwi, duże małżowiny uszne i siodelkowaty nos z szeroką nasadą (ryc. 1 A, B). Do obrazu zespołu należą także: choroba Hirschsprunga (schorzenie związane z zaburzeniem

unerwienia jelita, objawiające się uciążliwymi zaparciami), niepełnosprawność intelektualna, anomalie rozwojowe narządów rozrodczych (spodziectwo, wnętrostwo, opóźnienie dojrzewania płciowego, przegroda pochwy), wady serca (tetralogia Fallota, zwężenie zastawki aorty, drożny przewód tętniczy, dwupłatkowa zastawka aorty, ubytek przegrody międzykomorowej, ubytek przegrody międzyprzedsionkowej), zaburzenia słuchu oraz niskorosłość.

Zaburzenia narządu wzroku opisano dotychczas jedynie u około 10% pacjentów z MWS. Zostały one przedstawione w tab. 1 wraz z krótką charakterystyką. Według Ivanovskiego i wsp. najczęstszym zaburzeniem był zez, który występował u 56,8% przebadanych pacjentów, następnie – astygmatyzm, krótkowzroczność, oczopląs i opadanie powiek, anomalia Axenfelda, mikroftalmia i heterochromia tęczówki<sup>(6)</sup>.

## PODSUMOWANIE

W przebiegu MWS występują liczne zaburzenia rozwojowe, obejmujące wiele układów. Jak potwierdzają opisane wyżej przypadki, ze względu na bardzo szeroką gamę objawów i niejednokrotnie niepełnoobjawowy obraz kliniczny diagnoza bywa stawiana ze znacznym opóźnieniem. Do późnego rozpoznania przyczynia się także mała częstotliwość występowania MWS. Dlatego gdy w gabinecie lekarskim pojawia się dziecko z dysmorfia i licznymi wadami

Wada	Definicja, charakterystyka
Zez	<b>Wada wynikająca z osłabienia mięśni ocznych, powodująca nierównoległe ustawienie gałek ocznych</b> W MWS dotyczy ponad połowy chorych
Wada refrakcji: krótkowzroczność, astygmatyzm	<b>Nieprawidłowości związane z utrudnionym skupianiem światła na siatkówce</b>
Aplazja lub niedorozwój siatkówki	<b>Brak rozwoju lub niecałkowity rozwój siatkówki, wada uniemożliwiająca rozwój widzenia</b>
Mikroftalmia	<b>Wada polegająca na jednostronnym lub obustronnym niedorozwoju gałek ocznych</b>
Coloboma tęczówki, coloboma siatkówki	<b>Coloboma tęczówki</b> – malformacja, w wyniku której dochodzi do rozszczepienia lub ubytku tęczówki; zaburzenie to prowadzi do zmiany kształtu źrenicy, może występować jako składowa zespołów genetycznych, ale także jako izolowana wada <b>Coloboma siatkówki</b> – występuje w przebiegu rzadkich wad genetycznych i zależnie od lokalizacji powoduje zaburzenia widzenia; niesie ryzyko odwarstwienia siatkówki
Anomalia Axenfelda	<b>Rzadka anomalia o podłożu genetycznym. Wady w budowie przedniego odcinka oka skutkują zaburzoną budową kąta przesłania, co może doprowadzić do zaburzeń w odpływie cieczy wodnistej i do rozwoju wrodzonej jaskry wtórnej</b>
Ptoza	<b>Opadanie powieki górnej</b> W przypadku MWS – o etiologii wrodzonej; opadanie powieki wynika tu najprawdopodobniej z zaburzenia rozwoju mięśnia dźwigacza powieki
Oczopląs	<b>Mimowolne ruchy gałek ocznych w poziomie, w pionie lub obrotowo</b> U pacjentów z MWS spowodowany problemem z fiksacją; szczególnie nasilony w okresie noworodkowym – w opisanych przypadkach zwykle ustępował z wiekiem
Zaćma	<b>Zmętnienie soczewki wewnątrzgałkowej</b> U przeważającej części pacjentów z MWS diagnozowana jest zaćma wrodzona

Tab. 1. Nieprawidłowości narządu wzroku opisywane u osób z MWS

innych układów, któremu dotychczas nie postawiono konkretnej diagnozy, warto się zastanowić, czy nie jest to MWS. Różnorodność wad powoduje, iż pacjenci z podejrzeniem MWS wymagają ukierunkowanych badań i wielospecjalistycznej opieki. Zgodnie z dostępną literaturą objawy okulistyczne pojawiły się zaledwie w około 10% analizowanych przypadków, jednak niektóre zaburzenia, przykładowo zaćma wrodzona, bez odpowiednio szybko podjętego leczenia mogą doprowadzić do nieodwracalnej ślepoty<sup>(1–18)</sup>. Dlatego też w każdym przypadku stwierdzenia MWS należy skierować dziecko na badanie okulistyczne w celu wykluczenia zaburzeń narządu wzroku.

Wszyscy pacjenci opisani w artykule są obecnie pod stałą opieką poradni okulistycznych.

### Zgody

*Od opiekunów prawnych dzieci uzyskano zgody na przedstawienie opisu przypadków nieletnich pacjentów oraz upublicznienie ich wizerunku w postaci zdjęć.*

### Konflikt interesów

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

### Wkład autorów

*Koncepcja i projekt badania: KB. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: WM, KS. Analiza i interpretacja danych: KB, WM, IM. Napisanie artykułu: KB, WM. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: MMH. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: MMH.*

### Piśmiennictwo

- Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M: Mowat–Wilson syndrome. *J Med Genet* 2003; 40: 305–310.
- Garavelli L, Donadio A, Zanacca C et al.: Hirschsprung disease, mental retardation, characteristic facial features, and mutation in the gene *ZFH1B (SIP1)*: confirmation of the Mowat–Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2003; 116A: 385–388.
- Adam MP, Schelley S, Gallagher R et al.: Clinical features and management issues in Mowat–Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2730–2741.
- Garavelli L, Mainardi PC: Mowat–Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 42.
- Ivanovski I, Djuric O, Broccoli S et al.: Mowat–Wilson syndrome: growth charts. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 151.
- Ivanovski I, Djuric O, Caraffi SG et al.: Phenotype and genotype of 87 patients with Mowat–Wilson syndrome and recommendations for care. *Genet Med* 2018; 20: 965–975.
- Adam MP, Conta J, Bean LJH: Mowat–Wilson syndrome. 2007 Mar 28 [updated 2019 Jul 25]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaz GM et al. (eds.): *GeneReviews* [Internet]. University of Washington, Seattle, WA; 1993–2023.
- Ariss M, Natan K, Friedman N et al.: Ophthalmologic abnormalities in Mowat–Wilson syndrome and a mutation in *ZEB2*. *Ophthalmic Genet* 2012; 33: 159–160.
- Wenger TL, Harr M, Ricciardi S et al.: CHARGE-like presentation, craniosynostosis and mild Mowat–Wilson syndrome diagnosed by recognition of the distinctive facial gestalt in a cohort of 28 new cases. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 2557–2566.
- Jakubiak A, Szczałuba K, Badura-Stronka M et al.: Clinical characteristics of Polish patients with molecularly confirmed Mowat–Wilson syndrome. *J Appl Genet* 2021; 62: 477–485.
- Tronina A, Świerczyńska M, Filipek E: First case report of developmental bilateral cataract with a novel mutation in the *ZEB2* gene observed in Mowat–Wilson syndrome. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59: 101.
- Wu L, Wang J, Wang L et al.: Physical, language, neurodevelopment and phenotype-genotype correlation of Chinese patients with Mowat–Wilson syndrome. *Front Genet* 2022; 13: 1016677.
- Pachajoa H, Gomez-Pineda E, Giraldo-Ocampo S et al.: Mowat–Wilson syndrome as a differential diagnosis in patients with congenital heart defects and dysmorphic facies. *Pharmacogenomics Pers Med* 2022; 15: 913–918.

14. Kim EY, Trejo S Jr, Nguyen EB et al.: A case of ophthalmoplegia, hypotonia, and developmental delay in the setting of corpus callosum hypoplasia. *Cureus* 2022; 14: e25930.
15. Fu Y, Xu W, Wang Q et al.: Three novel *de novo* *ZEB2* variants identified in three unrelated Chinese patients with Mowat–Wilson syndrome and a systematic review. *Front Genet* 2022; 13: 853183.
16. Musaad W, Lyons A, Allen N et al.: Mowat–Wilson syndrome presenting with Shone’s complex cardiac anomaly. *BMJ Case Rep* 2022; 15: e246913.
17. Ricci E, Fetta A, Garavelli L et al.; Mowat Wilson Epilepsy Study Group: Further delineation and long-term evolution of electro-clinical phenotype in Mowat Wilson Syndrome. A longitudinal study in 40 individuals. *Epilepsy Behav* 2021; 124: 108315.
18. Cordelli DM, Di Pisa V, Fetta A et al.: Neurological phenotype of Mowat–Wilson syndrome. *Genes (Basel)* 2021; 12: 982.