

SÍNDROME DE MOWAT – WILSON, PRIMER CASO REPORTADO EN COLOMBIA. IMPORTANCIA DE UN ESTUDIO AMPLIADO POR GENÉTICA¹

MOWAT – WILSON SYNDROME, FIRST CASE REPORTED IN COLOMBIA. IMPORTANCE OF EXPANDED BY GENETIC STUDY

² Ana María Zarante-Bahamón.

³ Johanna Carolina Acosta-Guio.

Resumen

El Síndrome de Mowat - Wilson (SMW), es una rara enfermedad genética con prevalencia desconocida, hasta el año 2010 habían sido descritos 180 casos en la literatura mundial indexada. Los pacientes con SMW presentan un fenotipo característico dado por: frente amplia y abombada, hipoplasia medifacial, hipertelorismo ocular, nariz y columela prominentes, asociado a compromiso neurológico (epilepsia, retardo en neurodesarrollo y mental) y enfermedad de Hirschsprung, que ha sido descrita solo en algunos casos. (1,2)

El SMW se origina por mutaciones puntuales en el gen ZEB2 y hasta en el 17% de los casos se presenta por deleciones submicroscópicas que comprometen la región cromosómica 2q22.3 donde se localiza este gen

Abstract

Mowat – Wilson Syndrome (MWS), is a rare disease the prevalence is currently unknown approximately 180 cases had been reported until 2010. MWS patients exhibit a characteristic phenotype given by, high forehead, frontal bossing, midface hypoplasia, ocular hypertelorism, prominent nose and columella associated with neurological involvement (epilepsy and moderate to severe intellectual deficiency) and Hirschsprung disease, which has been described only in some cases (1,2).

MWS is caused by mutations in the gene ZEB2 and up to 17% of the cases presented by submicroscopic deletions that compromise 2q22.3 chromosomal region where this gene is located (3). ZEB2 is critical for the differentiation of cells derived from the neural crest and central nervous

Recibido el 20/10/2013

Aprobado el 22/11/2013

1. Reporte de caso.

2. MD. Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá D.C. Colombia. azarante@javeriana.edu.co

3. MD. Instituto de Nutrición, Genética y Metabolismo, Facultad de Medicina Universidad El Bosque. Bogotá D.C. Colombia. Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá, D.C., Colombia. joacaguio@hotmail.com

(3). El gen ZEB2 es determinante en la diferenciación de las células derivadas de la cresta neural y sistema nervioso central lo cual explicaría el fenotipo neurológico. Los autores describimos el primer caso de SMW en población Colombiana, causado por microdelección de novo de la región cromosómica 2q22.2, resaltando así la importancia de un completo estudio citogenético – molecular para pacientes con alta sospecha de síndromes de microdelección (1,3).

Palabras Claves: Microdelección, Hirschsprung, ZEB2, Mowat-Wilson, Citogenética

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Mowat- Wilson (OMIM⁴# 235730), es una patología poco frecuente con mecanismo de herencia autosómico dominante, siendo la mayoría mutaciones de novo. Fue descrito por primera vez en 1998, por Mowat et al. en seis pacientes que presentaban retardo mental, asociado a dismorfismo facial y enfermedad de Hirschsprung, sin embargo este último hallazgo no se presenta en todos los casos; en dos de los seis pacientes descritos se evidenció una microdelección en la región cromosómica 2q22, por lo que se sugirió que esta podría ser la responsable de la enfermedad. En 2001, Wakamatsu et al. determinaron que las mutaciones en el gen ZEB2 (Zinc finger E-box-binding homeobox 2) (4), eran las responsables de esta enfermedad dada la importancia de esta proteína durante el proceso de embriogénesis (5). La prevalencia de la enfermedad es desconocida; hasta el 2010 habían sido reportados 180 casos. Se ha observado una ligera predilección por el sexo masculino con una relación H: M 1,42:1 y su distribución es similar en todos los grupos étnicos (1).

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de sexo femenino de 9 años y 11 meses de edad, producto de segundo embarazo controlado, no consanguinidad parental, parto por cesárea iterativa a término, con adecuado peso y talla para la edad gestacional, sin antecedente de noxa perinatal. La paciente presentó hipotonía congénita y retardo motor leve hasta los nueve meses de edad, posteriormente presenta regresión de los hitos del desarrollo obtenidos

system which would explain the neurological phenotype. We describe the first case of MWS in Colombian caused by de novo microdeletion of chromosome 2q22.2 region, We highlighted the importance of a complete cytogenetic and molecular study in patients with high suspected of microdeletion syndromes (1,3).

Key words: Microdeletion, Hirschsprung, gene, ZEB2, Mowat-Wilson, cytogenetic

hasta el momento, sin control de esfínteres y estreñimiento crónico. Inicia crisis convulsivas a los tres años de edad requiriendo manejo con polifarmacia por lo que se realizó implantación de neuroestimulador del nervio vago con mejoría. Se documenta que la paciente cursa con pubertad precoz en seguimiento por endocrinología.

Al examen físico: microcefalia, fascies triangulares, hipoplasia medio facial leve, ptosis palpebral bilateral, raíz nasal alta, pabellones auriculares rotados posteriormente, filtrum corto, labios prominentes; extremidades: implantación anterior de 1 dedo e hipoplasia hipotenar en manos, hiperlaxitud ligamentaria, cubitus valgus y retracciones aquilianas. Genitales: femeninos, botón mamario y vello púbico Tanner II (En el momento del examen la paciente se encontraba con bloqueo puberal). Neurológico: paciente alerta, pobre interacción con el examinador, no contacto visual, hipotonía troncular, no lenguaje verbal, reflejos en miembros inferiores exaltados. Piel: hirsutismo generalizado.

Dentro de los estudios realizados se encuentran: ecocardiograma normal, Resonancia Magnética (RM) Cerebral: con evidencia de agenesia del cuerpo calloso y cambios de encefalopatía crónica. Cariotipo bandedo G: 46,XX, normal (Figura 1); hibridación genómica comparativa (CGH) (realizada en Baylor College of Medicine - <http://www.bcm.edu/geneticlabs>), reporta pérdida genómica en el cromosoma: 2q22.32-q22.3 (aproximadamente 2.272 Mb) (Figura 2), en esta región se localizan los genes KYNU, ARHGAP15, GTDC1, ZEB2, estos genes codifican enzimas de la vía de biosíntesis de NAD, RHO, SMAD, adicionalmente participan en el proceso. El gen ZEB2 es responsable

4 Catálogo de enfermedades Mendelianas, OMIM: online mendelian inheritance in man

del SMW, confirmando el diagnóstico, Para complementar el estudio y con la finalidad de realizar asesoría a los padres se realizó estudio de FISH (Hibridación In situ con fluorescencia) para la zona cromosómica comprometida, los cuales fueron normales, por lo que se determinó que el evento de microdelección en nuestra paciente ocurrió de novo.

La paciente actualmente se encuentra en manejo multidisciplinario por pediatría, genética, endocrinología pediátrica, gastroenterología pediátrica, neuropediatría y terapias de rehabilitación integral. Se realizó asesoría genética a los padres siendo el riesgo de recurrencia para un nuevo embarazo el mismo de la población general 3-4%.

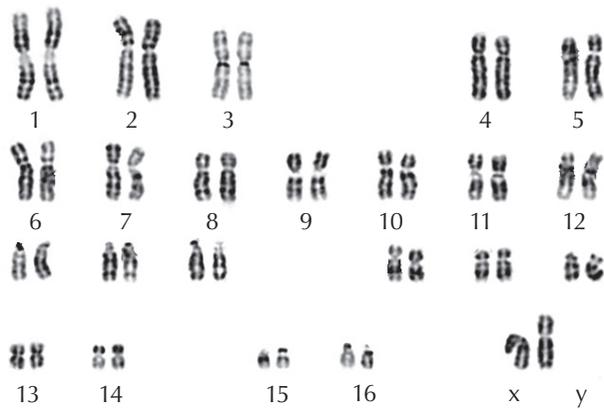


Figura 1. Cariotipo Bando G: 46,XX

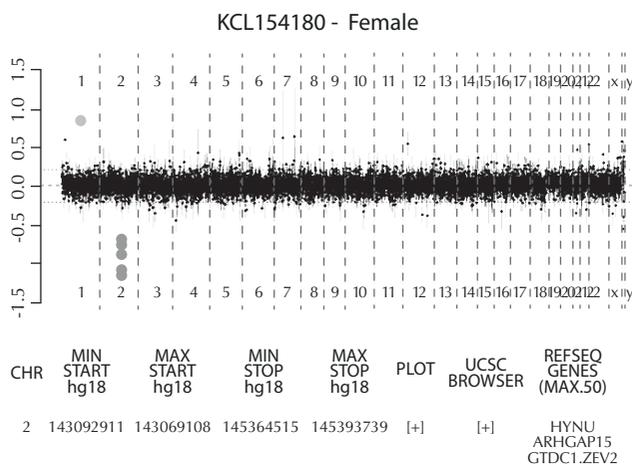


Figura 2. Perdida genómica en el cromosoma: 2q22.32-q22.3, en esta región se localizan los genes KYNU, ARHGAP15, GTDC1, ZEB2. Las imágenes inferiores en rojo representan perdida de material genómico en el cromosoma 2.

DISCUSIÓN

Clínicamente el SMW, se caracteriza por presentar múltiples anomalías congénitas como: fascies dismórficas (microcefalia, frente amplia, abombamiento frontal, pestañas largas, cejas, anchas y rectas, hipoplasia mediofacial, hipertelorismo ocular, nariz y columna prominente), pabellones auriculares rotados posteriormente y lóbulos de las orejas levantados con una depresión central descritos como "corpúsculos rojo sangre", heterocromía del iris en algunos casos, expresión de boca abierta y labios gruesos (1,5), estas características fenotípicas pueden cambiar y acentuarse con la edad. A nivel neurológico estos pacientes suelen presentar hipotonía desde el nacimiento y retardo en el desarrollo psicomotor que posteriormente progresa a déficit cognitivo moderado a severo, asociado a ausencia o restricción en lenguaje, los episodios convulsivos suelen presentarse después de los 2 años de vida, evidenciándose alteraciones electroencefalográficas (EEG) en la mayoría de los pacientes y característicamente con una pobre respuesta al tratamiento convencional con anticonvulsivantes. (5). En la mayoría de los casos presentan otras malformaciones asociadas a nivel genitourinario como hipospadias, escroto bífido o criptorquidia en hombres (6); a nivel cardíaco: valvulopatías y alteraciones en la arteria pulmonar; en sistema nervioso central principalmente agenesia o hipoplasia de cuerpo caloso y otras como ventriculomegalia, atrofia cerebral y paquigiria. (2) Además, cursan con baja talla usualmente de inicio postnatal y enfermedad de Hirschprung la cual se ha evidenciado aproximadamente en el 57% de los casos reportados o estreñimiento crónico (7).

El SMW es causado por mutaciones en el gen ZEB2, siendo la mayoría de novo, este gen mide 70 kb y tiene 10 exones y 9 intrones siendo codificantes del exón 2 – 10, tiene 1.214 aminoácidos y codifica para la proteína SIP1 - (Smad interacting protein 1) (8,9), cuya función es actuar como represor transcripcional de los homeodominios de los dedos de Zinc. Esta proteína se expresa durante el periodo de la embriogénesis y parece tener un papel muy importante durante el desarrollo al participar en la formación de las células de la cresta neural, sistema nervioso central, desarrollo de línea media, septación cardíaca y los precursores del sistema nervioso entérico explicando así el variado fenotipo de los pacientes (4). Se ha reportado que aproximadamente el 80% de las mutaciones encontradas en este gen son mutaciones nonsense o frameshift, de las cuales el 50% se presentan en el exón 8, el 15-20% restante son deleciones usualmente intragénicas que varían en tamaño y que no pueden ser detectadas

mediante métodos de secuenciación, en algunos individuos afectados se ha encontrado que las deleciones suelen asociarse al alelo paterno con una mayor frecuencia, por lo que se considera que estos rearrreglos podrían ocurrir durante la espermatogénesis. Sin embargo, en este caso llama la atención que a pesar de que presenta una deleción de genes contiguos este abarca una gran región intragénica que no suele ser lo característico en estos rearrreglos (8,9).

En el síndrome de Mowat - Wilson los pacientes no presentan correlación genotipo (tamaño de la deleción) y el fenotipo, sin embargo en aquellos casos de grandes deleciones (> 5Mb) o que comprometan la totalidad del gen el fenotipo será mucho más severo (3,10); en el caso reportado se compromete la totalidad del gen ZEB2 por lo cual el fenotipo descrito en el paciente con compromiso primario del sistema nervioso central se considera severo.

En cuanto al diagnóstico para el SMW, la sospecha diagnóstica inicial esta determinada por el fenotipo facial característico, el estudio se inicia con la realización de pruebas citogenéticas convencionales que logra determinar rearrreglos cromosómicos aproximadamente en el 2% de los casos y descarta anomalías cromosómicas de otros orígenes (3) seguido de la citogenética molecular siendo el análisis de secuenciación el estudio de elección al ser un gen pequeño esta técnica detecta el \approx 81% de las mutaciones debido a que la mayoría de mutaciones son nonsense o frameshift. Otro estudio útil en la confirmación es el FISH que detecta grandes deleciones totales o parciales del gen ZEB2 que se han reportado en el 15% de individuos afectados.

Finalmente, la técnica de hibridación genómica comparativa (HGC) mediante microarreglos o Ligamiento múltiple dependiente de sonda de amplificación (MLPA), permiten detectar deleciones o duplicaciones que se encuentran en el 2% de los pacientes con SMW (3,8) En el caso descrito se identificó por medio de HCG la deleción parcial del brazo largo del cromosoma 2, comprometiéndose la totalidad del gen ZEB2, aunque lo más frecuente en el síndrome de Mowat Wilson son mutaciones en dicho gen, por el amplio compromiso neurológico presente en la paciente dado por retardo global del neurodesarrollo y espectro autista se decidió inicialmente estudio de hibridación genómica comparativa, identificando de esta manera la deleción de genes continuos con compromiso de ZEB2, confirmando así el síndrome de Mowat Wilson.

El Síndrome de Goldberg-Shprintzen (SGS), debe ser considerado el principal diagnóstico diferencial del SMW. El SGS presenta un mecanismo de herencia autosómico recesivo por lo que es más frecuente en familias consanguíneas, los hallazgos evidenciados en estos pacientes son: microcefalia asociada a enfermedad de Hirschsprung y retardo mental, sin embargo su fenotipo facial difiere al observado en los pacientes con SMW; (1,8). El síndrome de Angelman, también puede ser considerado debido a que estos pacientes cursan con ausencia o retardo de lenguaje, convulsiones, microcefalia e hipopigmentación, pero no cursan con enfermedad de Hirschsprung, cardiopatías o alteraciones genitourinarias, este síndrome es causado por ausencia de la expresión materna del gen UBE3A (3).

Los pacientes requieren de un manejo interdisciplinario debido a la afectación de múltiples sistemas, en la evaluación inicial de un individuo con sospecha de SMW se debe realizar: evaluación oftalmológica, audiológica, gastroenterología y neurología pediátrica. Como seguimiento deben descartarse alteraciones genitourinarias, cardíacas y a nivel de sistema nervioso central, para lo cual será necesario la realización de los paraclínicos específicos para cada sistema (3,11), y dependiendo de los hallazgos se realizará el seguimiento por cada una de las especialidades y controles periódicos por genética. Es de resaltar que en todos los casos se debe realizar una adecuada asesoría genética a los padres acerca del mecanismo de herencia y los riesgos de recurrencia para próximas gestaciones. Hasta el momento no se han reportado otros casos en literatura médica indexada en latino-américa de Síndrome de Mowat Wilson y este constituye el primer caso de SMW reportado en población Colombiana, finalmente se resalta la importancia de la realización de un estudio citogenético completo en pacientes con retardo global del neurodesarrollo, autismo o espectro autista y retardo mental, quienes requieren un manejo integral y multidisciplinario.

CONFLICTO DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés respecto del presente artículo.

REFERENCIAS

1. Garavelli L, Cerruti Mainardi P: Review: Mowat-Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007, 2:42
2. Electronic Database Information: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>]. February 5-2013

3. Adam MP, Bean LJH, Ranger Miller V: Mowat-Wilson Syndrome. Genereviews [http://www.genetests.org].February 5-2013
4. Sasongko TH, Sadewa AH, Lee MJ, Koterazawa K, Nishio H: Nonsense Mutations of the ZFH1B Gene in Two Japanese Girls with Mowat-Wilson Syndrome. Kobe J. Med. Sci, 2007, 53 (4):157-162.
5. Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M: Mowat-Wilson Syndrome. J Med Genet 2003, 40:305-310.
6. Garavelli L, Cerruti-Mainardi P, Viridis R, Pedori S, Pastore G, Godi M, Provera S, Rauch A, Zweier C, Zollino M, Banchini G, Neri G, Bernasconi S: Genitourinary anomalies are frequent in Mowat- Wilson syndrome with deletion/mutation in ZFH1B (SIP1): report of 3 Italian cases with hypospadias and review. Horm Res 2005, 63(4):187-192.
7. Ratbi I, Elalaoui CS, Dastot-Le MF, Goossens M, Giurgea I, Sefiani A: Mowat-Wilson syndrome in a Moroccan consanguineous family, Indian J Hum Genet. 2007 Sep-Dec; 13(3):122–124.
8. Kluk, MJ, An Y , James P, Coulter D, Harris D, Wu, B-L, Shen Y: Case Studies of High-Resolution Array Comparative Genomic Hybridization Testing in the Definitive Diagnosis of Mowat-Wilson Syndrome, J Mol Diagn 2011, 13:363–367.
9. Ishihara N, Yamada K, Yamada Y, Miura K, Kato J, Kuwabara N, Hara Y, Kobayashi Y, Hoshino K, Nomura Y, Mimaki M, et al. Clinical and molecular analysis of Mowat-Wilson syndrome associated with ZFH1B mutations and deletions at 2q22-q24.1. J Med Genet. 2004;41:387–93
10. Zweier C, Temple IK, Beemer F, Zackai E, Lerman-Sagie T, Weschke B, Anderson CE, Rauch A: Characterisation of deletions of the ZFH1B region and genotype-phenotype analysis in Mowat- Wilson syndrome. J Med Genet 2003, 40:601-605.
11. Adam MP, Schelley S, Gallagher R, Brady AN, Barr K, Blumberg B, Shieh JTC, Graham J, Slavotinek A, Martin M, Keppler-Noreuil K, Storm AL, Hudgins L: Clinical features and management issues in Mowat-Wilson syndrome. Am J Med Genet 2006, 140A:2730-2741.

Universidad EL BOSQUE

Lo QUE
BUSCAS



www.uelbosque.edu.co

