

SÍNDROME DE MOWAT-WILSON CON UNA DELECCIÓN EN EL GEN ZEB2 NO DESCRITA PREVIAMENTE

M^a Carmen Carrascosa Romero¹, Francisco Barros Angueira², Ana Castillo Serrano³,
M^a Sol Fernández Córdoba⁴, Moisés Sorli García⁵, M^a Luisa Quintanilla Mata⁶

¹Neurología Neonatal. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Miembro colaborador ECEMC.

²Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica.

³Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

⁴CirugíaPediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

⁵Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

⁶Laboratorio de Análisis Clínicos. Unidad de Genética. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Correspondencia: M^a Carmen Carrascosa Romero. Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
C/ Hermanos Falcó, 37. 02006-Albacete. e-mail: mccarrascosa@sescam.jccm.es

Summary

Title: Mowat-Wilson Syndrome with a deletion of the *ZEB2* gene previously undescribed.

Mowat-Wilson syndrome –MWS- (MIM 235730) is a genetic condition caused by heterozygous mutations or deletions of the *ZEB2* (Zinc finger E-box-binding homeobox 2 gene) gene, that codifies the SIP1 (Smad interacting protein 1) localized within the 2q22-q23 chromosomal region. It conforms a syndrome of multiple congenital anomalies, characterized by a typical facial phenotype, moderate to severe mental retardation, epilepsy and different congenital malformations including Hirschsprung disease, congenital cardiopathy, agenesis of the corpus callosum, genitourinary and eye anomalies. We present a patient suffering MWS with a heterozygous deletion of a base in the 461 position of the codifying sequence for the *ZEB2* gene, corresponding to the codon 157, which alters the reading frame and causes the appearance of a stopping codon, 17 positions later. Genotype: c.461 delA (p.Glu157GlufsX17)/normal. This mutation does not appear described in the literature but its presence justifies the reported clinical manifestations. The genetic studies performed to the parents were normal, confirming a *de novo* mutation.

Introducción:

El Síndrome de Mowat-Wilson -SMW- (MIM 235730) es un síndrome de anomalías múltiples congénitas, descrito por Mowat y cols.¹ en 1998, en una serie de seis niños afectados de retraso mental, microcefalia, estatura corta y un fenotipo facial similar muy característico, con anomalías congénitas variables. Cinco de los pacientes tenían Enfermedad de Hirschsprung (EH), y uno presentó delección intersticial del cromosoma 2 [del (2) (q21-q23)] y rasgos dismórficos similares a otro paciente previamente descrito por Lurie y col² afecto de delección 2q22-2q23. Concluyen que estos pacientes tenían un síndrome inequívoco con un fenotipo facial claramente reconocible y malformaciones congénitas asociadas, en el que la EH no era obligatoria para el diagnóstico. Dichos autores sugieren que el Síndrome podría ser autosómico dominante atribuido a un

síndrome de genes contiguos, o bien a una alteración genética única afectando el locus para EH localizado en la región 2q22-q23. En 2001 dos grupos independientes^{3,4}, identifican la causa subyacente del SMW en una delección heterocigota o una mutación truncada del gen *ZFX1B* (MIM 605802) en la región 2q22.

La frecuencia del SMW, hasta el momento, es desconocida, y es posible infradiagnosticado, particularmente en los pacientes sin EH, por lo que la identificación de fenotipo facial es particularmente importante para el diagnóstico clínico inicial⁵. Este fenotipo facial consiste en los siguientes rasgos: frente alta con frontal protuyente, cejas grandes y anchas pero poco densas en la porción central y más en los dos extremos, hipertelorismo con ojos hundidos pero grandes, pabellones auditivos con lóbulos grandes y hacia arriba con una depresión central, nariz "en silla" con punta nasal redonda prominente, columela acentuada, boca

abierta con labio superior en forma de M y sonrisa frecuente, y una barbilla puntiaguda y triangular, prominente pero estrecha. Se han descrito series, con alrededor de 200 casos, aportando información clínica y en las que se han demostrado al menos 100 deleciones/mutaciones⁵ en las que se observa que la correlación fenotipo-genotipo es muy variable, no sólo para una misma mutación^{7,8}, sino incluso para la misma familia⁹.

En este artículo presentamos un paciente afecto de SMW con fenotipo facial característico, que tiene una deleción en heterocigosis del gen *ZFB2*, que hasta el momento no aparece descrita en la literatura.

Caso Clínico

Recién nacido pretérmino, primer hijo de padres sanos, no consanguíneos, con edades al nacimiento de 31 años la madre y 28 el padre, sin referir otros antecedentes familiares de interés. Embarazo complicado desde la semana 27 por la presencia de polihidramnios de etiología desconocida; en ecografía fetal se objetiva dilatación de ventrículos laterales cerebrales; serología TORCH negativa. Consulta en semana 34 + 4 por apreciar disminución de movimientos fetales, objetivándose un Registro Cardio Fetal patológico con escasa variabilidad y desaceleraciones tardías, indicándose cesárea urgente por pérdida de bienestar fetal. Amniorraxis intraoperatoria con polihidramnios, cordón estrecho. Nace varón con llanto débil, precisando reanimación con oxígeno en mascarilla. Apgar 7/9. Peso 2.445 (p50-75), longitud 47 cm (p50-75), PC 32 cm (p25).

En la exploración física al nacimiento se apreciaron rasgos faciales dismórficos (Fig. 1a) con facies redondeada con frente amplia y prominente, ojos hundidos y mejillas prominentes, hipertelorismo con raíz nasal amplia y hundida, hendiduras palpebrales antimongoloides, cejas amplias y pobladas que contrastan con el cabello escaso, pestañas largas con distriquiiasis, pabellones auriculares displásicos con lóbulos prominentes y antevertidos, nariz bulbosa; labio superior fino, paladar ojival y micrognatia leve. En el cuello presenta discreto pterigium colli. En las manos aracnodactilia no contractural y pliegue palmar único. Polipnea con auscultación pulmonar normal. En la auscultación cardiaca presenta refuerzo del segundo tono en todo el mesocardio y soplo sistólico desde el segundo día de vida 3/6. Abdomen globuloso, con asas visibles que evolucionan a gran distensión en las primeras cuatro horas de vida. Neurológico: hipotonía cervice axial a expensas de tono activo de origen central con fuerza conservada, masa musculares normales, movimientos generales normales, reflejos, sinergias y automatismos normales. Locomotor normal. Genitales externos

FIGURA 1a. En el RN se observa pliegue nuczal redundante, pelo escaso y fino, frente alta con frontal prominente, cejas grandes y anchas pero poco densas en la porción central y más en los dos extremos, hipertelorismo, estrabismo, epicantus, ojos grandes y hundidos que originan mejillas prominentes, puente nasal ancho con nariz grande, boca abierta con labio superior en forma de M.



FIGURA 1b. A los 2 años: nariz "en silla" con punta nasal redonda prominente, columela acentuada, y sonrisa frecuente, y una barbilla puntiaguda y triangular, prominente pero estrecha. Los pabellones auditivos con lóbulos grandes y hacia arriba con una depresión central no cambian significativamente con la edad.



masculinos con hipospadias balánico y prepucio dorsal prominente, testes en bolsas.

Las exploraciones complementarias incluyeron: Hemograma y coagulación normales. Bioquímica de sangre con iones, perfil renal, perfil hepático, metabolismo calcio-fósforo, colesterol y TGC normales. Cariotipo masculino normal: 46,XY.ish 22q11.2 normal. Ecocardiograma: Tetralogía de Fallot, Comunicación Interauricular (CIA) tipo Ostium secundum pequeña. Persistencia Ductus Arterioso (PDA) moderado. Ecografía cerebral: Colpocefalia con dilatación de astas occipitales de ventrículos laterales y separación de astas frontales, sin visualización de cuerpo calloso. TAC Cerebral confirma agenesia completa de cuerpo calloso (ACC), sin otros hallazgos. EEG sin hallazgos patológicos. Rx Abdomen: gran distensión de asas, tanto de intestino delgado como grueso. Enema con gastrografín: colon transversal dilatado y recto-sigma de calibre normal sin ampolla rectal. Manometría ano-rectal: ausencia del reflejo inhibitor del ano (RIA) en toda la exploración, compatible con enfermedad de Hirschsprung. Ecografía renal: normal.

Ante la sospecha de enfermedad de Hirschsprung se colocó sonda rectal superando la zona de transición con expulsión de gran cantidad de aire y heces. Preciso sondaje rectal de descarga y nursing durante 24 horas, hasta realización de colostomía en ángulo esplénico del colon sobre zona agangliónica (biopsia intraoperatoria: zona proximal ganglionar, confirmándose la zona distal agangliónica). Se mantuvo a dieta, iniciando nutrición por sonda nasogástrica al 5º día con buena tolerancia permitiendo retirar soporte con nutrición parenteral a los 10 días. Preciso cierre del ductus con dos ciclos de 3 dosis de indometacina, objetivándose su disminución.

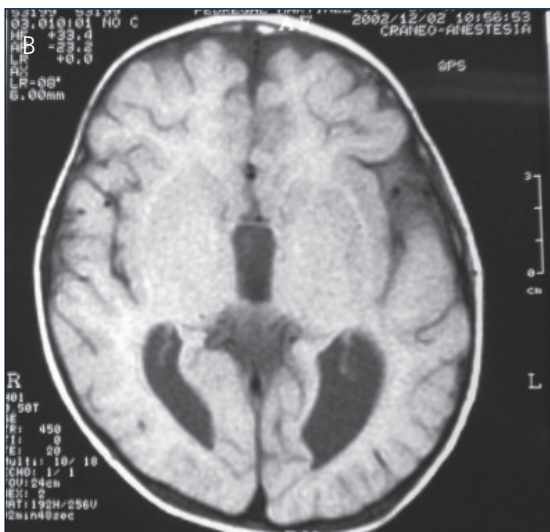
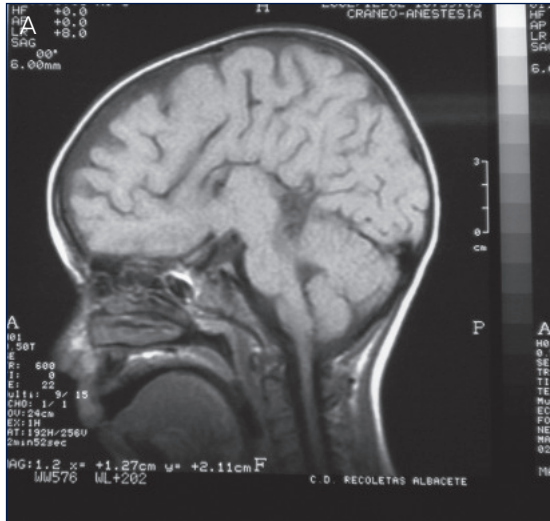
Durante el seguimiento del paciente, actualmente tiene 10 años (Fig. 2a,b), el peso, talla y perímetro craneal están por debajo del percentil 3. Ha manifestado hipotonía de origen central con retraso de hitos motóricos, consiguiendo sedestación estable a los 22 meses y ambulación autónoma a los cuatro años; así como una gran discapacidad con retraso mental grave, con práctica ausencia de lenguaje expresivo, aunque presenta un carácter amigable y mejor nivel de lenguaje comprensivo. Desde los 2 años asoció epilepsia objetivándose en el EEG una actividad paroxística focal centro-temporal de predominio derecho, bien controlada con Ácido Valproico. Se completó el estudio neurorradiológico con Resonancia Magnética Cerebral (Fig.3a,b), que puso de manifiesto, además de la ACC y colpocefalia con elevación importante del tercer ventrículo, una disge-

nesia cortical con paquigiria de la región perisilviana izquierda y disminución de la mielinización a nivel biparietal. A los 3 años precisó adenoidectomía y tubos de drenaje por otitis mucosa. Potenciales evocados de tronco cerebral (BERA): latencias absolutas y valores interpicos discretamente elevados compatibles con hipoacusia bilateral de transmisión. A los 3 años y medio se intervino de la cardiopatía congénita con corrección de CIV y de estenosis pulmonar.

FIGURA 2. Edad 10 años: Rasgos faciales dismórficos: frente amplia, hipertelorismo con hendiduras palpebrales antimongoloides, cejas amplias y pobladas, pestañas largas, pabellones auriculares de implantación baja con lóbulos prominentes y antevertidos, raíz nasal en silla, labio superior fino, cara alargada y estrecha con barbilla picuda con cierto prognatismo y facies sonriente.



FIGURA 3. Resonancia Magnética Cerebral: Agenesia de cuerpo calloso, colpocefalia con elevación importante del tercer ventrículo. Disgenesia cortical, con paquigiria de la región perisilviana izquierda y disminución de la mielinización a nivel biparietal.



Estudio Genética Molecular

Análisis realizados: Análisis por secuenciación clínica de toda la región codificante y bordes intrón-exón del gen *ZEB2* (*Zinc finger E-box-binding homeobox 2*), previamente denominado ZFX1B (SIP1), responsable del Síndrome de Mowat-Wilson. Análisis de microdeleciones en 2q22-23 mediante amplificación por PCR de los marcadores micro-

satélites D2S122, D2S132, D2S381 y D2S151 que flanquean el locus *ZFB2*.

El resultado puso de manifiesto una delección en heterocigosis de una base en la posición 461 de la secuencia codificante del gen *ZFB2*, correspondiente al codón 157, lo que altera la pauta de lectura y provoca la aparición de un codón de parada, 17 posiciones más adelante. Los estudios realizados a los padres resultaron normales, confirmando una mutación de novo.

Discusión

El Síndrome de Mowat-Wilson –SMW– (MIM 235730) es una enfermedad genética causada por mutaciones heterocigotas o deleciones del gen *ZEB2* que codifica la proteína SIP1 (Smad interacting protein 1), localizado en la región cromosómica 2q22-q23. Su frecuencia es desconocida, ha sido identificado en diferentes grupos étnicos⁶ con características clínicas similares, y una relación hombre/mujer de 1,42:1^{10,11}; hasta el momento se ha descrito en al menos 200 pacientes y posiblemente esté infradiagnosticado, particularmente en los casos que no asocian EH.

Las características clínicas del SMW han sido revisadas recientemente por Garavelli y Mainardi⁵ en 171 casos previamente referidos con mutación *ZEB2*, que se resumen en: fenotipo facial característico (97%), retraso mental moderado y usualmente grave en todos los casos, microcefalia en el 81%, epilepsia en el 73%, EH en el 57%, estreñimiento en el 26%, cardiopatía congénita en el 52% (preferentemente PDA, estenosis pulmonar y CIV, además de otras cardiopatías como Tetralogía de Fallot, Coartación de Aorta, etc.); las anomalías renales y urogenitales se describen en el 51% (hipospadias en el 52%, criptorquidia en el 36% y anomalías renales en el 12.8%); la malformación cerebral más referida ha sido la ACC hasta en el 43% de los pacientes. Otras malformaciones incluyen estenosis de piloro, anomalías oculares, hendidura palatina y arteria pulmonar anómala con o sin estenosis traqueal, entre otras.

Al nacimiento, los pacientes presentan unos parámetros de crecimiento habitualmente dentro de percentiles normales, pero gradualmente con la edad, desarrollan microcefalia y talla baja. Del mismo modo, el fenotipo también cambia con la edad (tal y como se detalla más adelante en las Guías de Actuación), excepto los lóbulos auriculares que no cambian significativamente, dando la llave para el diagnóstico en el adulto¹². Cabe resaltar, que durante la infancia los niños son habitualmente risueños, con boca abierta y en algunos casos con babeo.

La microcefalia está presente en la mayoría de los pacientes, y entre las anomalías cerebrales, la más frecuente es la agenesia total o parcial de cuerpo calloso, aunque también se describe atrofia cerebral¹³, o hipoplasia de hipocampo y frontotemporal con displasia temporal³, como se ha observado en nuestro caso. No hemos visto citada la desmielinización que nosotros objetivamos, y que consideramos importante por el demostrado papel que juegan los oligodendrocitos en la maduración del sistema nervioso central. En nuestro paciente existe un retraso mental grave pero con una conducta feliz habitualmente sonriente, y una afectación también muy grave del lenguaje expresivo comparado con el nivel comprensivo, que concuerdan con lo descrito en la literatura. Su hipotonía fue muy acentuada en la infancia, condicionando retraso de hitos motóricos con marcha a los cuatro años (la edad media referida en otras series es de 4 años y 3 meses - rango entre 23 meses a 8 años-), si bien algunos pacientes no consiguen andar⁵. A los 2 años desarrolló epilepsia controlada con valproato; a diferencia de otros casos, en los que la epilepsia suele aparecer en la segunda década, o bien ser refractaria a los fármacos antiepilépticos en la infancia.

La EH o megacolon agangliónico es la mayor causa genética de obstrucción intestinal funcional, con una frecuencia de 1 por 5.000 recién nacidos. Es una neurocrestopatía caracterizada por la ausencia de las células ganglionares a lo largo de una longitud variable del intestino, y está presente hasta en el 57% de los pacientes con SMW, si bien algunos casos no se han investigado con biopsia rectal y podrían tener un segmento agangliónico muy corto que se manifestará como estreñimiento (en el 26%). Hasta el momento se han encontrado 8 genes involucrados con la EH, demostrándose una gran heterogeneidad genética, siendo el de mayor susceptibilidad el gen *RET*¹⁴. Amiel y cols.¹⁵ encontraron deleciones y mutaciones en *SIP1* en 8 de 19 pacientes con EH y retraso mental. La asociación de EH con trastornos de la migración neuronal, bien aislada o bien en el contexto de un síndrome polimalformativo específico, es del 23.5%, y asciende hasta el 41.1% si se incluye el síndrome de Down¹⁶.

El diagnóstico diferencial del SMW se va a establecer principalmente ante la presencia de EH asociada a otras anomalías estructurales (Tabla 1), en algunos casos aisladas (como la fisura palatina, el coloboma del iris o la cardiopatía congénita) y, en otros casos formando parte de un síndrome polimalformativo específico y reconocible¹⁴, como los síndromes de neurocrestopatías (S. Waardenburg, pibaldismo, S. de hipoventilación central congénita o de Haddad, S. de Riley-Day o disautonomía familiar entre otros). En algunas otras entidades, como en los síndromes de Aarskog, Rubinstein-Taybi, o Smith-Lemli-Opitz, la EH no necesaria-

mente está presente en todos los casos pero sí se asocia con una incidencia mayor de la esperada. En algunos de estos síndromes, el megacolon es un criterio diagnóstico imprescindible, como en la asociación BRESHECK (Brain Abnormalities, Retardation, Ectodermal dysplasia, Skeletal malformation, Hirschsprung disease, Ear/eye anomalies, Cleft palate/Cryptorchidism and Kidney dysplasia), [MIM 300404]; o en el síndrome de Megacolon de Goldberg-Shprintzen¹⁷ (GOSHS), [actualmente MIM 609460] de clínica solapada con el SMW, ya que es otra forma de EH asociada a microcefalia y retraso mental, los rasgos dismórficos son diferentes: hendidura de paladar, ptosis, cejas arqueadas con sinofridia, pestañas rizadas y coloboma de iris; causado por mutaciones en el gen *KIAA1279* localizado en la región cromosómica 10q22.1. El diagnóstico diferencial es importante para el consejo genético, ya que GOSHS es autosómico recesivo, mientras SMW es una condición esporádica. Por otro lado, debido al fenotipo de sonrisa feliz, retraso mental, convulsiones y microcefalia, se debe diferenciar del síndrome de Angelman¹⁸. En los pacientes con hipospadias y retraso mental es necesario establecer el diagnóstico diferencial con los síndromes de Smith-Lemli-Opitz, Opitz, G/BBB y alfa-talasemia con retraso mental ligada al X.

El gen *ZEB2* de 70 Kb consta de 10 exones y 9 intrones, y codifica *SIP1* (Smad interacting protein 1, SMADIP1), aunque todavía quedan por aclarar sus mecanismos de actuación sobre la morfogénesis y neurogénesis; las características clínicas sugieren que el gen *ZEB2* está implicado en el desarrollo de las células derivadas de la cresta neural (sistema nervioso entérico, mesoectodermo craneofacial), sistema nervioso central, septación cardiaca; así como en el desarrollo de la línea media (ACC, anomalías genitourinarias, estenosis pilórica)^{19,20}. Hasta el momento se han descrito al menos 100 mutaciones del gen; en nuestro caso se detectó una deleción en heterocigosis del gen *ZFB2*, mutación que hasta el momento no aparece descrita en la literatura, pero su presencia justifica la clínica reportada en nuestro paciente como un caso típico de SMW.

Guías De Actuación

I. DIAGNÓSTICO: El diagnóstico de SMW puede ser sospechado en base al fenotipo clínico en los casos típicos, y sobre todo al incluirlo en el diagnóstico diferencial de los recién nacidos con EH o ACC. No obstante, hasta el 2.4% de los pacientes pueden demostrar características clínicas atípicas.

El fenotipo es variable según la edad: En el RN se observa pliegue nucal redundante, pelo escaso y fino, hiper-

TABLA 1

SÍNDROMES ASOCIADOS CON ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG.
(adaptado de Scriver CM et al, eds. "The metabolic and molecular bases of inherited diseases" 8th ed. Chap 251.
New York: McGraw-Hill: 6231-55.)

SÍNDROMES	OMIM	CLÍNICA
NEUROCRESTOPATÍAS		
WS4 (Shah-Waardenburg)	277580	Anomalías Pigmentarias (mechón de pelo blanco, hipoplasia de iris, hipopigmentación parcheada), sordera.
Hipopigmentación- Sordera-Ceguera Yemenite	601706	Pérdida audición, anomalías oculares (microcórnea, coloboma, nistagmus), anomalías pigmentarias.
BADS (black locks, oculocutaneous albinism, sensorineural deafness)	227010	Pérdida audición, hipopigmentación de piel y retina.
Piebaldismo	172800	Hipopigmentación parcheada de la piel y pelo.
Haddad	209880	Hipoventilación Central Congénita.
MEN2A	171400	Carcinoma Medular de Tiroides, Feocromocitoma, hiperplasia de paratiroides.
Riley-Day	223900	Anomalías del sistema nervioso autónomo.
EH OBLIGATORIA		
Goldberg-Shprintzen	609460 235740	Fisura palatina, hipotonía, microcefalia, retraso mental (RM), dismorfismo facial, hipertelorismo, sordera, polidactilia unilateral, agenesia renal unilateral.
EH con anomalías de miembros	235750 235760 604211 306980	Polidactilia postaxial, defecto ventricular septal. Hipoplasia de falanges distales y uñas, rasgos dismórficos. Polidactilia Preaxial, defectos cardiacos, anomalías laríngeas. Tipo Braquidactilia.
BRESHECK (Brain abnormalities, Retardation, Ectodermal dysplasia, Skeletal malformation, EH, Ear/eye anomalies, Cleft palate/Cryptorchidism and Kidney dysplasia/hipoplasia).	300404	Anomalías cerebrales, Retraso, Displasia Ectodérmica, Malformaciones Esqueléticas, EH, Anomalías de oreja/ojo, Paladar hendido/Criptorquidia y Displasia/hipoplasia Renal.
Displasia Mesomélica tipo Werner		Mesomelia, polidactilia.
EH FRECUENTE ASOCIADA		
Mowat-Wilson	255730	Dismorfismo facial, microcefalia, retraso mental, agenesia de cuerpo calloso, cardiopatía, anomalías genitourinarias.
EH OCASIONAL ASOCIADA		
Bardet-Biedl	209900	Retinopatía pigmentaria, obesidad, hipogenitalismo, retraso mental moderado, polidactilia postaxial.
Kauffman-McKusick	236700	Hidrometrocolpos, polidactilia postaxial, cardiopatía congénita.
Smith-Lemli-Opitz	270400	Retraso de Crecimiento, microcefalia, RM, hipospadias, sindactilia 2-3 dedos del pie, rasgos dismórficos.
Hipoplasia cartilago-pelo.	250250	Nanismo por miembros cortos, displasia metafisaria, inmunodeficiencia.
EH RARAMENTE PRESENTE		
DMC tipo Fukuyama	253800	Distrofia muscular, polimicrogiria, hidrocefalia, RM, convulsiones.
Clayton-Smith	258840	Rasgos dismórficos, ictiosis, hipoplasia de dedos y uñas.
Kaplan	304100	Agenesia de cuerpo calloso, pulgares adducidos, ptosis, debilidad muscular.
Okamoto	308840	ACC, hidrocefalia, fisura palatina.

telorismo, estrabismo, epicantus, ojos grandes y hundidos que originan mejillas prominentes, puente nasal ancho con nariz grande. En la infancia la columela es más acentuada, y la barbilla puntiaguda y prominente pero estrecha; las cejas son grandes, pobladas pero poco densas en la porción central; los niños son habitualmente risueños con boca abierta y en algunos casos con babeo. Con el crecimiento la cara tiende a alargarse y la barbilla a hacerse picuda, con cierto prognatismo en la adolescencia; además, el perfil nasal se hace más convexo con un puente más deprimido. El único rasgo dismórfico que permanece constante son las orejas rotadas posteriormente con una configuración muy típica de los lóbulos que son grandes y desplegados hacia arriba con una depresión central, descrita como similar a la forma de "glóbulos rojos" o a la "pasta orechiette" siendo clave para el diagnóstico en el adulto¹².

FIGURA 4. Una de las características fenotípicas más fácilmente reconocibles son las orejas rotadas posteriormente, con una configuración muy típica de los lóbulos que son grandes y desplegados hacia arriba con una depresión central, descrita como similar a la forma de "glóbulos rojos" o "pasta orechiette" (un tipo de pasta italiana con forma de sombrero). No cambian significativamente con la edad, dando la llave para el diagnóstico en el adulto.



Estudios Gastrointestinales (GI): El diagnóstico de sospecha de SMW suele ser posterior al debut del megacolon agangliónico en el RN. Por ello, ante el diagnóstico de EH se deben excluir otros síndromes polimalformativos asociados (Tabla 1). Por otra parte, si se diagnostica un SMW sin EH, se debería realizar una manometría anorrectal e incluso biopsia rectal para excluir casos de EH con segmento ultracor-

to que quizás sólo se manifiesten como estreñimiento. Otras anomalías incluyen la estenosis hipertrófica de píloro, fisura palatina e insuficiencia velopalatina.

Examen de malformaciones asociadas: Se deben realizar exploraciones complementarias para descartar otras malformaciones: a) Ecocardiograma al nacimiento por la alta asociación con cardiopatías graves, tales como PDA, estenosis pulmonar, CIV, Tetralogía de Fallot, Coartación de Aorta, etc.; b) Exámenes neurológicos: BERA, EEG y estudio neurorradiológico. En el RN la ultrasonografía permitiría descartar la ACC, pero se debe recomendar el estudio con Resonancia Magnética Cerebral para descartar otras disgenesias cerebrales; c) Examen genitourinario: el hipospadias estaría presente en el 51% de los varones y la criptorquidia en el 36%; se debe excluir reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, y malformaciones renales (duplicidad renal, riñón pélvico...); y d) Examen oftalmológico: para descartar microftalmía, colobomas, cataratas.

II. ESTUDIOS CITOGENÉTICOS: Análisis citogenético para excluir deleciones o translocaciones (2%), análisis FISH para descartar deleciones submicroscópicas (13%). Secuenciación completa del gen *ZEB2* para identificar las mutaciones (79%). MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) o PCR cuantitativa detectaría el otro 6% con una deleción intermedia²¹.

III. ASESORAMIENTO GENÉTICO: Los padres deben saber que cuando hay un hijo previo afectado es posible el diagnóstico prenatal. No obstante, y aunque la mayoría de los casos son esporádicos y el riesgo de recurrencia bajo (1,76%), está indicado ofrecer a los padres la realización de un cariotipo y del análisis genético de la mutación para excluir mosaicismos y, aunque es muy poco probable, no se puede excluir totalmente un mosaicismo en la línea germinal⁹.

IV. DIAGNÓSTICO PRENATAL: Hay pocos datos referentes a marcadores prenatales específicos apropiados para el diagnóstico intraútero. Se ha descrito aumento de la translucencia nucal²². La ACC es la única característica que puede ser detectada prenatalmente, pero el gen *ZEB2* no se ha aislado en los estudios realizados a fetos con ACC, por lo que no parece ser el gen más implicado en esta disgenesia cerebral²³. Resultaría de mayor utilidad para el diagnóstico de sospecha en un feto con ACC, el examen fetopatológico ultrasónico de las características faciales, especialmente la displasia auricular.

V. TRATAMIENTO: No hay un tratamiento específico para el SMW, ya que las malformaciones ocurren en los primeros estadios del desarrollo embrionario. La presencia de malformaciones congénitas graves requieren una investigación precoz y la intervención de neonatólogos, cardiólogos, cirujanos pediátricos, así como otros especialistas. La cardiopatía congénita y la EH requieren cirugía precoz los primeros días o meses de vida. Las anomalías genitourinarias también pueden requerir cirugía posteriormente. Las graves alteraciones neurológicas exigen un programa de fisioterapia y estimulación precoces, así como la realización periódica de EEG para diagnóstico y tratamiento de convulsiones. Se han descrito episodios recurrentes de otitis media con riesgo de hipoacusia de transmisión, por lo que resulta imprescindible el estudio con BERA y tratamiento ORL de estos pacientes, para que no se afecte su nivel cognitivo mejor preservado que el lenguaje expresivo. Son también necesarias las evaluaciones oftalmológicas periódicas, pues pueden asociarse a anomalías estructurales, así como estrabismo, nistagmus, miopía, astigmatismo, etc. Están recomendadas todas las vacunaciones.

VI. PRONÓSTICO: Existen pocos datos referidos a la supervivencia de los pacientes afectados por SMW. La mortalidad precoz se relaciona con la gravedad y complicaciones de las malformaciones frecuentes. Hasta el momento el paciente de mayor edad es de 30 años²⁰. El diagnóstico molecular precoz permite dar información y soporte psicológico a las familias, así como ayudar y mejorar el desarrollo psicomotor y la autonomía de los pacientes con SMW.

Referencias

- Mowat DR, Croaker GDH, Cass DT, Kerr BA, Chaitow J, Adès LC, Chia NL, Wilson MJ. 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; 35:617-623.
- Lurie IW, Supovitz KR, Rosenblum-Vos LS, Wulfsberg EA. Phenotypic variability of del(2)(q22-q23): report of a case with a review of the literature. *Genet Couns.* 1994; 5:11-14.
- Cacheux V, Dastot-Le Moal F, Kaariainen H, Bondurand N, Rintala R, Boissier B, Wilson M, Mowat D, Goossens M. Loss-of-function mutations in SIP1 Smad interacting protein 1 result in a syndromic Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:1503-1510.
- Wakamatsu N, Yamada Y, Yamada K, Ono T, Nomura N, Taniguchi H, Kitoh H, Mutoh N, Yamanaka T, Mushiake K, Kato K, Sonta S, Nagoya M. Mutations in SIP1, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nat Genet.* 2001; 27:369-370.
- Garavelli L, Mainardi PC. Mowat-Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:42 (<http://www.OJRD.com/content/2/1/42>).
- Dastot-Le Moal F, Wilson M, Mowat D, Collot N, Niel F, Goossens M. ZFH1B mutations in patients with Mowat-Wilson syndrome. *Hum Mutat.* 2007; 4:313-321.
- Cerruti-Mainardi P, Garavelli L, Pastore G, Viridis R, Pedori S, Godi M, Provera S, Rauch A, Zweier C, Castronovo C, Zollino M, Banchini G, Bernasconi S, Neri G. Mowat-Wilson syndrome and mutation in the Zinc Finger Homeo Box 1B Gene: a new syndrome probably under-diagnosed. *Italian J Pediatr.* 2005; 31:116-125.
- 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.
- McGaughran J, Sinnott S, Dastot-Le Moal F, Wilson M, Mowat D, Sutton B, Goossens M. Recurrence of Mowat-Wilson syndrome in siblings with the same proven mutation. *Am J Med Genet.* 2005; 137A:302-304.
- 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; 140 A: 2730-2741.
- Horn D, Weschke B, Zweier C, Rauch A. Facial phenotype allows diagnosis of Mowat-Wilson syndrome in the absence of Hirschsprung disease. *Am J Med Genet.* 2004; 124 A: 102-104.
- Mowat DR, Wilson MJ, Goossens M. Mowat-Wilson syndrome. *J Med Genet.* 2003; 40:305-310.
- Garavelli L, Donadio A, Zanacca C, Banchini G, Della Giustina E, Bertani G, Albertini G, Del Rossi C, Zeweier C, Rauch A, Zollino M, Neri G. 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(4):385-8.
- Amiel J, Lyonnet S. Hirschsprung disease, associated syndromes, and genetics: a review. *J Med Genet.* 2001; 38:729-739.
- Amiel J, Espinosa-Parrilla Y, Steffann J, Pelet A, Gosset P, Choiset A, Tanaka H, Prieur M, Vekemans M, Munnich A, Lyonnet S. Large scale deletions and SMAD1P1 truncating mutations in syndromic Hirschsprung disease with midline structure involvement. *Am J Hum Genet.* 2001; 69:1370-1377.
- Carrascosa-Romero MC, Fernández-Córdoba MS, Gonzalez-Piñera J, Gutierrez-Junquera C, Pardo-Fernandez JM. Neurocristopathies: a high incidence of cerebral dysgenesis in patients with Hirschsprung's disease. *Rev Neurol.* 2007; 45(12):707-12.
- Goldberg RB Shprintzen RJ. Hirschsprung megacolon and cleft palate in two sibs. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1981; 1: 185-189.
- Williams C, Lossie A, Driscoll D, and the RC Phillips Unit. Angelman syndrome: mimicking conditions and phenotypes. *Am J Med Genetics.* 2001; 101:59-64.
- Zweier C, Albrecht B, Mitulla B, Behrens R, Beese M, Gillessen-Kaesbach G, Rott HD, Rauch A. "Mowat-Wilson" Syndrome with and without Hirschsprung Disease is a distinct, recognizable Multiple Congenital Anomalies-Mental Retardation Syndrome caused by Mutations in the Zinc finger homeobox 1 B gene (ZFH1B). *Am J Med Genet.* 2002; 108(3):177-181.
- Ishihara N, Yamada K, Yamada Y, Miura K, Kato J, Kuwabara N, Hara Y, Kabayashi Y, Hoshino K, Nomura Y, Mimaki M, Ohya K, Matsushima M, Nitta H, Tanaka K, Segawa M, Ohki T, Ezoe T, Kumagai T, Onuma A, Kurada T, Yoneda M, Yamanaka T, Saeki M, Segawa M, Saji T, Nagaya M, Wakamatsu N. Clinical and molecular analysis of Mowat-Wilson syndrome associated with ZFH1B mutations and deletions at 2q22-24.1. *J Med Genet.* 2004; 41:387-393.
- Adam MP, Bean LJH, Ranger Miller V. Mowat-Wilson syndrome. *Genereviews* [<http://www.genetests.org>].

22. Wilson M, Mowat D, Dastot-Le Moal F, Cacheux V, Kaariainen H, Cass D, Donnai D, Clayton-Smith J, Townshend S, Curry C, Gattas M, Braddock S, Kerr B, Aftimos S, Zehnirith H, Barrey C, Goossens M. Further delineation of the phenotype associated with heterozygous mutation in ZFHX1B. *Am J Med Genet.* 2003; 119A(3):257-265.
23. Espinosa-Parrilla Y, Encha-Razavi F, Attie-Bitach T, Martinovic J, Morichon-Delvallez N, Munnich A, Vekemans M, Lyonnet S, Amiel J: Molecular screening of the ZFHX1B gene in prenatally diagnosed isolated agenesis of the corpus callosum. *Prenat Diagn.* 2004; 24(4):298-301.