



ISSN: 2230-9926

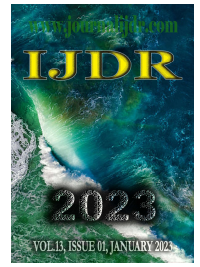
Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 13, Issue, 01, pp. 61456-61459, January, 2023

<https://doi.org/10.37118/ijdr.26193.01.2023>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

SÍNDROME DE WAARDENBURG TIPO 1: RELATO DE CASO

Rayanne Izabel Maciel de Sousa^{*1}, José Dilbery Oliveira da Silva², Wemerson Neves Matias³, Ana Paula Oliveira da Silva⁴, Maria Cecília de Pontes Jordão Gayoso Gomes⁵, Andréia Karla Anacleto de Sousa⁶, Rayllane Santos Nunes⁷ and Valdetrudes Junior Holanda dos Santos⁸

¹Aluna do Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, Brasil; ²Médico, Especialista em Pediatria, Docente da Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, Paraíba; ³Chefe do Setor de Pesquisa e Inovação tecnológica do Hospital Universitário Júlio Bandeira – HUIB/EBSERH; ⁴Médica, Especialista em Saúde da Família e Comunidade, Docente da Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, Paraíba; ⁵Médica, Especialista em Pediatria e Neonatologia, Médico-Pediatra do Hospital Universitário Júlio Bandeira – HUIB/EBSERH; ⁶Especialista em Oftalmologia e Terapia Integrativa, Mestre em Sistemas Agroindustriais pela Universidade Federal de Campina Grande; ⁷Aluna do Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, Brasil; ⁸Aluno do Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, Brasil

ARTICLE INFO

Article History:

Received 02nd November, 2022

Received in revised form

18th November, 2022

Accepted 09th December, 2022

Published online 27th January, 2023

KeyWords:

Síndrome de Waardenburg,
Perda auditiva neurosensorial,
Doenças da íris; Doenças retinianas,
Despigmentação.

*Corresponding author:

Rayanne Izabel Maciel de Sousa,

ABSTRACT

A síndrome de Waardenburg (SW) é caracterizada por um distúrbio hereditário raro, com transmissão autossômica dominante e expressividade variável, sendo causada por mutações em diferentes genes, principalmente o gene PAX3. Essas mutações afetam a função de diversas células pluripotentes da crista neural que dão origem a diferentes tipos de células, incluindo melanócitos da pele e da orelha interna, levando a alterações como a perda auditiva neurosensorial congênita não progressiva, telecanto, distúrbios pigmentares de íris, cabelo e pele. O diagnóstico é clínico, sendo necessários dois critérios maiores ou um maior e dois menores. Neste trabalho, apresentou-se uma paciente feminina de 5 anos com diagnóstico de síndrome de Waardenburg tipo I. Ressalta-se a importância do diagnóstico precoce da síndrome para que haja adequado manejo por meio de uma equipe multiprofissional no intuito de auxiliar na reabilitação de pacientes com SW, garantindo uma melhor qualidade de vida, assim como a possibilidade de instituir medidas preventivas de aconselhamento genético.

Copyright©2023, Lucía Aparecida da Costa Moura e Dayanna Pereira dos Santos. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Rayanne Izabel Maciel de Sousa, José Dilbery Oliveira da Silva, Wemerson Neves Matias, Ana Paula Oliveira da Silva, Maria Cecília de Pontes Jordão Gayoso Gomes, Andréia Karla Anacleto de Sousa, Rayllane Santos Nunes and Valdetrudes Junior Holanda dos Santos. 2023. "Síndrome de waardenburg tipo 1: relato de caso", *International Journal of Development Research*, 13, (01), 61456-61459.

INTRODUCTION

A síndrome de Waardenburg(SW)foi descrita inicialmente em 1951 pelo médico oftalmologista e geneticista holandês Petrus Johannes Waardenburg, que descreveu a associação entre surdez, alterações pigmentares e dismorfologia. A SW é caracterizada por um distúrbio hereditário raro, com transmissão autossômica dominante e expressividade variável, ocorrendo com uma estimativa de 1:40.000 na população geral e é responsável por 2-5% da surdez congênita (WAARDENBURG, 1951; JAN, 2022; PINGAULT *et al.* 2010; LI *et al.* 2019; CHEN *et al.* 2016; KARACA *et al.* 2009). Na SW ocorrem alterações durante a embriogênese, sendo causada por mutações em diferentes genes que afetam a função de células pluripotentes da crista

neural que migram por todo o embrião por meio de diversas vias e dão origem a vários tipos de células, incluindo melanócitos da pele, da orelha interna, células da glia e neurônios dos sistemas nervoso periférico e entérico, olhos e parte do tecido esquelético craniofacial. Como resultado de uma distribuição anormal de células ocorrem diversas alterações que envolvem áreas irregulares de despigmentação podendo afetar pele, cabelos, olhos e comprometimento do desenvolvimento da audição (JAN, 2022). Com base nas características fenotípicas apresentadas, a SW pode se manifestar de forma variável entre indivíduos da mesma família e é classificada em quatro subtipos. Entre as alterações mais frequentes estão a raiz nasal larga, deslocamento lateral do canto medial com a distopia do ponto lacrimal (dystopia canthorum), anormalidades pigmentares da íris, hipertricose da parte medial das sobrancelhas, topete branco, além da

perda auditiva neurossensorial, e com menos frequência pode-se observar alterações neurológicas, musculoesqueléticas e megacólon congênito (JAN, 2022; PINGAULT *et al.*, 2010; MILUNSKY, 2022; GOWDA *et al.*, 2020). O primeiro subtipo é denominado SWI, mais frequente, ocorre devido a mutação do gene PAX3 (*Paired Box 3*) e se manifesta com alterações faciais como dystopia canthorum além de perda auditiva bilateral; já o subtipo SWII é decorrente de mutações no gene MITF (*Fator de Transcrição da Microftalmia*) e no SOX10 (*SRY-related HMG-box 10*) com ou sem comprometimento neurológico e difere do tipo SWI por não se observar dystopia canthorum. O tipo SWIII também resulta de mutações do gene PAX3 e compreende anormalidades musculoesqueléticas associadas e o subtipo SWIV está associado a mutações na via da endotelina, o receptor de endotelina-B (*EDNRB*) ou seu ligante, a endotelina-3 (*EDN3*), sendo geralmente autossômico e recessivo (WAARDENBURG, 1951; JAN, 2022; PINGAULT *et al.*, 2010; MILUNSKY, 2022; CHEN *et al.*, 2016; KARACA *et al.*, 2009). Essa forma é caracterizada pela presença da doença de Hirschsprung que afeta a inervação do intestino baixo, geralmente limitado ao cólon, causando obstrução intestinal parcial ou total, podendo ser uma condição grave em neonatos (ABDI *et al.*, 2022; MOHAN *et al.*, 2018; KARACA *et al.*, 2009). O diagnóstico para a SW, inclui critérios maiores e menores. O indivíduo deve ter dois critérios maiores ou um critério maior e dois menores. Os critérios maiores são: heterocromia, surdez neurossensorial, topete branco, deslocamento lateral do canto interno dos olhos e parente de primeiro grau com SW. E os critérios menores incluem: raiz nasal larga, máculas/manchas brancas na pele, sinofriso, cabelos grisalhos prematuros e hipoplasia das asas nasais (MILUNSKY, 2022; ABDI *et al.*, 2022). Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi descrever as características clínicas da SW tipo I em uma paciente de 5 anos de idade, dando ênfase para os achados oftalmológicos.

Descrição do Caso: M.C.A, 5 anos, nascida a termo, parda, natural e procedente de Cajazeiras-PB, pais não consanguíneos, foi encaminhada ao serviço de pediatria do Hospital Universitário Júlio Maria Bandeira de Mello-HUJB, com quadro clínico de Gastroenterite aguda, em agosto de 2022. No exame físico, durante a inspeção, foram encontrados alguns achados clínicos que posteriormente foram identificados como pertencentes a SW, são eles: heterocromia, íris hipopigmentada de coloração azul clara, sobrancelhas espessas, sinofris, raiz nasal proeminente, deslocamento lateral do canto interno do olho. Além disso, manchas hipopigmentadas foram observadas nas regiões adjacentes às sobrancelhas (Figura 1).

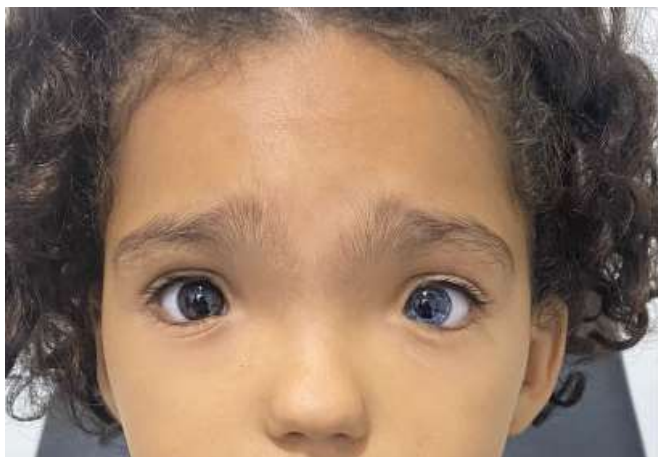


Figura 1. A imagem evidencia características clínicas da SWI: sobrancelhas espessas, sinofris, áreas de hipopigmentação na pele próximo à sobrancelha, heterocromia, raiz nasal proeminente, deslocamento lateral do canto interno do olho

O exame do couro cabeludo não mostrou nenhuma mancha de despigmentação. Na anamnese, foi relatado pelo genitor da criança que a mesma apresentava deficiência auditiva desde o nascimento, sem reabilitação. Outros marcos do desenvolvimento

neuropsicomotor foram normais. Na história familiar também mencionou-se que a mãe e o irmão materno apresentavam poliose e outras características físicas semelhantes à criança e, conseqüentemente, a SW. Com base nos achados clínicos, observou-se que a paciente preenchia características de 4 critérios maiores (heterocromia, Dystopia canthorum, surdez neurossensorial congênita e parente de primeiro grau com SW) e 2 critérios menores (raiz nasal larga, sinofris) todos combinados para apoiar a SWI. No exame oftalmológico foi observado que a motilidade ocular extrínseca encontrava-se normal, bem como os reflexos pupilares fotomotores direto e consensual. O Teste de Hirschberg não evidenciou desvio ocular. No segmento anterior do olho foi observada uma pigmentação anormal da íris. Evidenciando-se uma heterocromia completa, além disso a íris do olho direito apresentava uma heterocromia parcial, não foi observado hipoplasia do estroma.

Na fundoscopia foram obtidos os seguintes achados: olho direito: nervo óptico corado, escavação papilar fisiológica, mácula sem alteração. Olho esquerdo: nervo óptico corado, escavação papilar fisiológica, rarefação do epitélio pigmentar da retina. A medição da acuidade visual sem correção por meio da escala Optométrica de Snellen foi de: 20/20 em ambos os olhos e em seguida foi realizada refração com cicloplegia: olho direito +1,50; olho esquerdo +1,75. A medida da distopia cantorum (telecanto) foi obtida através do cálculo do Índice W, utilizando-se a fórmula abaixo (PARTINGTON, 1964). O índice W é resultante de uma análise envolvendo a medida de três pontos anatômicos entre os dois olhos. São utilizadas a distância entre os cantos mediais no qual o valor obtido foi 45 mm, distância interpupilar com 60 mm e distância entre os cantos laterais apresentando 95 mm. O resultado obtido foi de 2,63. Considera-se a existência de distopia quando o Índice W é superior a 1,95mm (MILUNSKY, 2022).

$$\text{Calcule X} = (2a - [0,2119c + 3,909])/c$$

$$\text{Calcule Y} = (2a - [0,2479b + 3,909])/b$$

$$\text{Calcule W} = X + Y + a/b$$

DISCUSSÃO

Durante a embriogênese, os melanoblastos migram ao longo de vários caminhos para destinos diversos, como a pele, a íris, as coróides do olho e o ouvido interno. Na pele, diferenciam-se em células produtoras de melanina que protegem o organismo dos raios UV e determinam a cor da pele (ARIAS, 1978; HOU; PAVAN, 2008). A leucodermia congênita é frequentemente vista na face, tronco ou membros (MILUNSKY, 2022, CHEN *et al.* 2016). Foram observadas manchas hipopigmentadas próximo à sobrancelha da paciente do presente estudo. Algumas manifestações clínicas da SWI podem ser identificadas imediatamente após o nascimento, mas as alterações na pele geralmente ocorrem mais tardiamente, desse modo, o fenótipo torna-se bastante variável e, em muitos casos, é difícil chegar ao diagnóstico final (MINAMI *et al.*, 2019). Cerca de 45% dos indivíduos apresentam poliose localizada ou generalizada, podendo ser evidenciada logo após o nascimento ou surgir precocemente, geralmente antes dos 30 anos de idade (MILUNSKY, 2022; ABDI *et al.*, 2022; CHEN *et al.*, 2016). A poliose localizada na região frontal é observada em 17% a 58,4% dos portadores de SWI em que evidenciam-se uma área circunscrita de cabelo despigmentado. Além disso, é possível observar sobrancelhas e cílios afetados ou outras áreas que possuam pelos (GOWDA *et al.*, 2020). Neste estudo a paciente não apresentou alterações na coloração do cabelo ou pelos, porém, espera-se que tal fato ocorra de forma precoce. Na SW também ocorrem alterações nos genes responsáveis pela formação do mesênquima periocular que é constituído por células mesenquimais migratórias oriundas da crista neural e do mesoderma paraxial (EZ-ZAHRAOUI *et al.*, 2019). Em relação às características clínicas oculares, cerca de 30% dos indivíduos afetados podem ter heterocromia completa, heterocromia parcial/segmentar e íris hipoplásicas ou azuis brilhantes em 10% dos casos (MILUNSKY, 2022; ARIAS, 1978; HOU *et al.*, 2008). A heterocromia iridis (uma íris com cor diferente da outra) é resultado de uma distribuição e concentração desigual de melanina na íris. No presente relato, uma parte da íris do mesmo olho foi afetada,

enquanto a parte restante parecia normal, mostrando íris azulada no olho esquerdo. Esses tipos de achados são relatados principalmente com SWI (MILUNSKY, 2022). A paciente não apresentou perda de acuidade visual, não sendo necessário o uso de lentes corretivas, no entanto, foi indicado o uso de óculos solares com filtros com proteção UV para prevenção de danos oculares. Já a distopia canthorum é a característica mais penetrante da SWI, estando presente em 99% dos acometidos. Para seu diagnóstico, utiliza-se o índice W que diferencia o indivíduo distópico do não distópico. O índice W maior que 1,95 indica a confirmação da distopia (ARIAS, 1978). A Paciente deste estudo apresentou um Índice W de 2,63 corroborando o estudo de Agrawal *et al.* (2022) que relataram um caso de uma menina de 12 anos com história de diferença na cor dos olhos e surdez desde o nascimento e observaram que a paciente preenchia os critérios clínicos para o diagnóstico da SWI. Apresentando um índice W semelhante ao deste estudo, de 2,43, indicando distopia canthorum.

Além disso, a paciente apresentava heterocromia. Contudo, é válido destacar que no estudo de Minami *et al.* (2019) em que foi realizado uma análise clínica e genética de 16 famílias japonesas com SWI, os autores observaram que 61% dos indivíduos com SWI (com base no índice W >1,95) apresentavam variantes patogênicas identificadas em *MITF*, *SOX10* ou *EDNRB* em vez de *PAX3* corroborando o estudo de coorte de LI *et al.* (2019) que identificaram mutações no *PAX3* em casos sem distopia canthorum e sujeitos com a característica clínica de WS tipo I (com a presença de distopia canthorum) eram portadores de *MITF* variantes. Isso pode sugerir que o índice W >1,95 não é válido para todos os indivíduos, devendo ser levado em consideração outros fatores, incluindo interações entre genes, interações gene-ambiente e origem étnica que podem modular os diferentes fenótipos da WS. Quanto à perda auditiva, acredita-se que a associação de tal distúrbio pigmentar com surdez se deva à falta de células intermediárias derivadas de melanoblastos da estria vascular, uma pequena estrutura coclear que desempenha um papel importante na produção de endolinfa. A falta de células intermediárias estriais leva ao colapso endolinfático e, consequentemente, à degeneração do órgão de Corti e, portanto, à perda auditiva por comprometimento do epitélio sensorial (JAN, 2022; BREUSKIN *et al.*, 2009). A perda auditiva na SWI varia na literatura entre 47 a 58% dos indivíduos acometidos, sendo tipicamente não progressiva, bilateral, e profunda (> 100 dB) (MILUNSKY, 2022). Sua gravidade é muito variável dentro e entre famílias, desde perda auditiva progressiva até surdez profunda, sendo importante o screening audiológico familiar. Madden *et al.* (2010) relataram diversas anormalidades do osso temporal, incluindo alargamento do aqueduto vestibular e vestíbulo superior, estreitamento do poro do canal auditivo interno e hipoplasia do modíolo. A perda da audição neurosensorial varia em pacientes portadores de SWI varia entre 47 a 58% (MILUNSKY, 2022).

CONCLUSÃO

Na medicina atual é importante o conhecimento de características de síndromes genéticas, mesmo que raras, para instituir um diagnóstico precoce e iniciar uma abordagem multiprofissional. A SW apresenta uma expressão clínica bastante variável. Desse modo, requer um acompanhamento envolvendo profissionais de diferentes áreas, como o oftalmologista, dermatologista, psiquiatra, o reumatologista, o otorrinolaringologista, o pediatra, geneticista, o dentista e o fonoaudiólogo, no intuito de garantir um manejo adequado para gerir todas as formas de apresentação clínica da doença e suas complicações e auxiliar na reabilitação do indivíduo melhorando seu desenvolvimento neuropsicossocial e capacidade de comunicação.

REFERÊNCIAS

ABDI, Abdishakur Mohamed; ALI, Abdullahi Yusuf; GÖL, Ismail Hakkı. Waardenburg-Shah syndrome rare and challenging case report from Somalia. *International Journal Of Surgery Case Reports*, [S.L.], v. 93, p. 106952, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2022.106952>.

AGRAWAL, Rakshit; WALIA, Shweta. Waardenburg Syndrome Type 1. *Indian Journal Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 70, n. 7, p. 2679, 2022. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/ijo.ijo_3003_21.

ARIAS, S. Apparent non-penetrance for dystopia in Waardenburg syndrome type I, with some hints on the diagnosis of dystopia canthorum. *Journal de Génétique Humaine*, Geneva, Switzerland, v. 26, n. 2, p. 103-31, jun. 1978.

BREUSKIN, Ingrid; BODSON, Morgan; THELEN, Nicolas; THIRY, Marc; BORGS, Laurence; NGUYEN, Laurent; LEFEBVRE, Philippe P.; MALGRANGE, Brigitte. Sox10 promotes the survival of cochlear progenitors during the establishment of the organ of Corti. *Developmental Biology*, [S.L.], v. 335, n. 2, p. 327-339, nov. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2009.09.007>.

CHEN, Yong; YANG, Fuwei; ZHENG, Hexin; ZHOU, Jianda; ZHU, Ganghua; HU, Peng; WU, Weijing. Clinical and genetic investigation of families with type II Waardenburg syndrome. *Molecular Medicine Reports*, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 1983-1988, 13 jan. 2016. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2016.4774>.

EZ-ZAHRAOUI, M.; LEZREK, O.; CHERKAOUI, O. Syndrome de Waardenburg type 1. *Journal Français D'Ophthalmologie*, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 94-95, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2018.03.028>.

GOWDA, Vykuntaraju K.; SRINIVAS, Sahana; SRINIVASAN, Varunvenkat M.. Waardenburg Syndrome Type I. *The Indian Journal Of Pediatrics*, [S.L.], v. 87, n. 3, p. 244-244, 27 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-019-03170-5>.

HOU, Ling; PAVAN, William J. Transcriptional and signaling regulation in neural crest stem cell-derived melanocyte development: do all roads lead to mitf?. *Cell Research*, [S.L.], v. 18, n. 12, p. 1163-1176, 11 nov. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2008.303>.

JAN, Naila Ahmed. Waardenburg Syndrome. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560879/>. Acesso em: 29 dez. 2022.

KARACA, Irfan; TURK, Erdal; ORTAC, Ragip; KANDIRICI, Aliye. Waardenburg syndrome with extended aganglionosis: report of 3 new cases. *Journal Of Pediatric Surgery*, [S.L.], v. 44, n. 6, p. 9-13, jun. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.02.057>.

LI, Wu; MEI, Lingyun; CHEN, Hongsheng; CAI, Xinzhang; LIU, Yalan; MEN, Meichao; LIU, Xue Zhong; YAN, Denise; LING, Jie; FENG, Yong. New Genotypes and Phenotypes in Patients with 3 Subtypes of Waardenburg Syndrome Identified by Diagnostic Next-Generation Sequencing. *Neural Plasticity*, [S.L.], v. 2019, p. 1-12, 27 fev. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/7143458>.

MADDEN, Colm; HALSTED, Mark J.; HOPKIN, Robert J.; CHOO, Daniel I.; BENTON, Corning; GREINWALD, John H.. Temporal bone abnormalities associated with hearing loss in waardenburg syndrome. *The Laryngoscope*, [S.L.], v. 113, n. 11, p. 2035-2041, 9 set. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200311000-00034>.

MILUNSKY, Jeff Mark. Waardenburg Syndrome Type I. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1531/>. Acesso em: 26 dez. 2022.

MINAMI, Shujiro B.; NARA, Kiyomitsu; MUTAI, Hideki; MORIMOTO, Noriko; SAKAMOTO, Hirokazu; TAKIGUCHI, Tetsuya; KAGA, Kimitaka; MATSUNAGA, Tatsuo. A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome. *Gene*, [S.L.], v. 704, p. 86-90, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.023>.

MOHAN, Setty.L.N. Chandra. Case of Waardenburg Shah syndrome in a family with review of literature. *Journal Of Otolaryngology*, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 105-110, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joto.2018.05.005>.

MOHARANA, Bruttendu; CHAKRABORTY, Koyel. Commentary: waardenburg syndrome. *Indian Journal Of Ophthalmology*, [S.L.], v. 70, n. 7, p. 2681, 2022. Medknow. http://dx.doi.org/10.4103/ijo.ijo_530_22.

PARTINGTON, MV. Waardenburg's syndrome and heterochromia iridum in a deaf school population. *Can Med Assoc J*, Kingston, v. 90, n. 17, p. 1008-17, 25 abr. 1964.

PINGAULT, Véronique; ENTE, Dorothée; MOAL, Florence Dastot-Le; GOOSSENS, Michel; MARLIN, Sandrine; BONDURAND, Nadège. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Human Mutation*, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 391-406, 2 fev. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/humu.21211>.

WAARDENBURG, PJ. A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am J Hum Genet. The American Journal of Human Genetics, Netherlands*, p. 195-253, set. 1951.
