

Síndrome de Waardenburg tipo I: relato de caso

Waardenburg syndrome type I: case report

PATRICIA CAPUA VIEIRA DA SILVA¹, PAULA RANGEL¹, ABELARDO COUTO JR.²

RESUMO

A síndrome de Waardenburg tipo I é uma desordem auditivo-pigmentária que inclui, entre outros, perda auditiva neurosensorial congênita não progressiva, telecanto, distúrbios pigmentares de íris, cabelo e pele. Indivíduos afetados podem ter maior risco de: defeitos no tubo neural, fendas labial e palatina, anormalidades nos membros e doença de Hirschsprung. O diagnóstico é clínico, sendo necessários dois critérios maiores ou um maior e dois menores. PAX3 é o único gene conhecido associado à síndrome, sendo, entretanto, mais usado no aconselhamento genético. Quanto ao diagnóstico diferencial, podemos citar: outras causas de perda auditiva neurosensorial congênita não progressiva, outros tipo de síndrome de Waardenburg, piebaldismo, albinismo, vitiligo e síndrome de Teitz. Neste trabalho, apresenta-se um paciente masculino de 11 anos com diagnóstico de síndrome de Waardenburg tipo I. Ressalta-se a importância do oftalmologista no auxílio do diagnóstico deste raro quadro sistêmico, uma vez que inclui algumas alterações oftalmológicas. O diagnóstico precoce da síndrome permite estimulação adequada para a perda auditiva, assim como medidas preventivas em caso de gestantes afetadas no aconselhamento genético.

Descritores: Síndrome de Waardenburg; Iridociclite/diagnóstico; Sobrancelhas/anormalidades; Pálpebras/anormalidades; Nariz/anormalidades; Fatores de transcrição box pareados; Humanos; Masculino; Criança; Relatos de casos

ABSTRACT

Waardenburg syndrome (WS) type I is a non-progressive auditory-pigmentary disorder comprising congenital sensorineural hearing loss and pigmentary disturbances of the iris, hair, and skin, along with dystopia canthorum (lateral displacement of the inner canthi). Affected individuals may have higher risk of: neural tube defects, cleft lip and palate, limb abnormalities, and Hirschsprung disease. The diagnosis is clinical and should be considered if the individual has two major or one major plus two minor criteria. PAX3 is the only known gene associated to the syndrome. Nevertheless, its use is mostly for genetic counseling. Regarding different diagnosis, we may list: other causes of non-progressive auditory-pigmentary disorder comprising congenital sensorineural hearing loss, other types of Waardenburg syndrome, piebaldism, albinism, vitiligo and Teitz syndrome. This paper presents a case of an eleven year old boy with deafness and ophthalmologic alterations, based on his files and exams. It reinforced the importance of the ophthalmologist contributing for the diagnosis of this rare systemic disease, as it includes some ophthalmologic alterations. We remind that the early diagnosis allows adequate stimulation for the hearing loss, as well as preventive measures in case of pregnant women affected by genetic counseling.

Keywords: *Waardenburg's syndrome; Iridocyclitis/diagnosis; Eyebrows/abnormalities; Eyelids/abnormalities; Nose/abnormalities; Paired Box transcription factors; Humans; Male; Child; Case reports*

INTRODUÇÃO

A síndrome de Waardenburg (SW) foi inicialmente descrita em 1951 por P. J. Waardenburg, como uma condição autossômica dominante que apresenta penetrância (Tabela 1) e expressividade variáveis de seus caracteres. Os sinais clínicos mais frequentes são: deslocamento lateral dos cantos internos dos olhos (telecanto), hiperplasia da porção medial dos supercílios (sinofris), base nasal proeminente e alargada, alterações na pigmentação da íris e da pele, surdez congênita, mecha branca frontal ou encanecimento precoce⁽¹⁾.

Eventualmente, malformações de intestino e ósseas podem estar associadas, bem como: defeitos no tubo neural, fendas labial a palatina, anormalidades nos membros e doença de Hirschsprung. Apesar disto, as taxas de mortalidade são compatíveis com as de indivíduos sãos⁽²⁾. Outras malformações graves como a ciclopia e sinoftalmia são raramente descritas e geralmente não são compatíveis com a vida⁽³⁾.

O diagnóstico é clínico, sendo necessários dois critérios maiores ou um maior e dois menores⁽⁴⁾ (Quadro 1). Mais de 90% dos indivíduos com critérios diagnósticos para SW tipo I possuem mutações identificáveis no gene PAX3⁽⁵⁾. Este é o único gene conhecido associado à síndrome, sendo, portanto, usado no aconselhamento genético.

O problema da expressividade variável do gene da síndrome de Waardenburg foi estudado em uma família com recorrência da

anomalia. Chamou-se a atenção para a importância do estudo clínico detalhado, incluindo exames oftalmológicos e otológicos, dos consanguíneos de pacientes com essa síndrome, para fins de aconselhamento genético⁽⁶⁾. A história familiar assim como teste genéticos são muito importantes, pois, tratando-se de herança autossômica dominante, a maioria dos portadores tem um parente afetado.

O prognóstico para pacientes com perda auditiva depende de intervenção adequada como amplificação precoce e apropriada intervenção educacional. Ele também depende da gravidade de anormalidades adicionais. A cognição geralmente é normal⁽⁷⁾.

RELATO DO CASO

GSA, 11 anos, pardo, natural do Rio de Janeiro, veio à consulta oftalmológica acompanhado do pai. A queixa principal foi: "Meu filho não enxerga direito". O pai referiu que filho apresentava deficiência visual e que já haviam sido diagnosticadas surdez neurosensorial congênita e dislalia. Foi negada história familiar de deficiência visual, mas relatou-se que familiares apresentam características físicas semelhantes.

À inspeção foram encontrados: mecha branca frontal, íris hipopigmentada de coloração azul clara, telecanto, sobrancelhas espes-

Submitted for publication: April 1, 2009

Accepted for publication: June 5, 2010

Study carried out at the Departamento de Oculoplástica - Instituto Benjamin Constant - Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

¹ Physician, Instituto Benjamin Constant - IBC - Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

² Physician, Departamento de Oftalmologia, Faculdade de Medicina de Valença. Instituto Benjamin Constant - IBC - Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

Funding: No specific financial support was available for this study.

Disclosure of potential conflicts of interest: P.C.V.da Silva, None; P.Rangel, None; A.Couto Jr, None.

Correspondence address: Patricia Capua Vieira da Silva. Rua General Rabelo, 57/201 - Rio de Janeiro - RJ - 22451-010 - Brazil - E-mail: patriciacapua@gmail.com

Tabela 1. Penetrância das características clínicas da SW tipo I

Achados clínicos	% de indivíduos afetados
Perda auditiva neurossensorial	57-58%
Heterocromia da íris	15-31%
Olhos azuis hipoplásicos	15-18%
Mecha branca	43-48%
Cabelo grisalho precoce	23-38%
Leucoderma	30-36%
Raiz nasal elevada	52-100%
Sinofris	63-70%

Fonte: Liu XZ et al.⁽²⁾

Quadro 1. Critérios para diagnóstico clínico

Critérios maiores	Critérios menores
Perda auditiva neurossensorial congênita	Cabelo grisalho prematuro (antes dos 30 anos)
Franja branca, hipopigmentação do cabelo	Sinofris
Pigmentação anormal da íris	Hipopigmentação da pele (leucoderma congênito)
Heterocromia completa (íris de cores diferentes)	Raiz nasal alta/larga
Heterocromia parcial (duas cores diferentes na mesma íris, tipicamente marrom e azul)	Asa do nariz hipoplásica
Íris azuis hipoplásicas, ou íris azuis brilhantes	
Telecanto, W index >1,95	
Parente de 1º grau afetado	

Fonte: Farrer LA et al.⁽⁴⁾

sas, sinofris, raiz nasal proeminente e implantação precoce de pelos no buço (Figura 1). A motilidade ocular extrínseca encontrava-se normal. Os reflexos pupilares fotomotores direto e consensual estavam preservados. Foi medida a acuidade visual sem correção: OD 20/30, OE 20/30 e posteriormente realizada refração com cicloplegia: OD +7,75 // -1,75 90° (20/20), OE +7,00 // -1,25 90° (20/20).

No segmento anterior foi encontrada íris hipopigmentada com hipoplasia do estroma. Na fundoscopia foram obtidos os seguintes achados: atrofia peripapilar, hipopigmentação difusa da retina com visualização dos vasos da coróide.

A conduta adotada foi a prescrição de lentes corretivas: OD +4,00 // -1,75 90°, OE +3,50 // -1,25 90°.

DISCUSSÃO

No presente caso, foram encontrados no paciente os seguintes critérios maiores: perda auditiva neurossensorial congênita, franja branca, íris azuis brilhantes, telecanto e parente de primeiro grau afetado; e critérios menores: sinofris e raiz nasal larga. Portanto, o diagnóstico clínico foi confirmado por cinco critérios maiores e dois menores, atendendo as normas estabelecidas pela literatura⁽³⁾.

Dentre os achados clínicos, os menos frequentes segundo alguns autores são heterocromia de íris e íris azuis hipoplásicas ou íris azuis brilhantes. Destes achados infrequentes, somente foi encontrado íris azuis brilhantes neste relato⁽²⁾.

Outro estudo descrito no estado do Rio de Janeiro relatou 9 famílias com esta síndrome. Foram encontrados os seguintes critérios: distopia canthorum em 7 indivíduos, mecha branca frontal e áreas de despigmentação cutânea em 4 e heterocromia de íris em 2 pessoas⁽⁸⁾.

Também, na literatura nacional, outros autores descreveram a síndrome em 8 pacientes. Distopia canthorum e hiperplasia da raiz nasal estavam presentes em todos, hiperplasia do supercílio e mecha



Figura 1. Paciente, à direita, acompanhado de seu pai. Observe os critérios maiores: telecanto, mecha branca frontal e íris hipopigmentada azul clara; e critérios menores: sinofris e raiz nasal proeminente.

branca frontal em 6 e heterocromia iriana, despigmentação cutânea e surdez em 3 indivíduos⁽⁹⁾.

Alguns autores mostram um caso de SW tipo I no qual foram encontradas alterações retinianas semelhantes às deste relato. À fundoscopia: fundo albinótico, atrofia coriorretiniana no polo posterior (provavelmente devido à alta miopia). A tomografia de coerência óptica revelou espessamento do epitélio pigmentar da retina na área macular⁽⁵⁾.

Ressalta-se a importância do oftalmologista no auxílio do diagnóstico deste raro quadro sistêmico, uma vez que inclui alterações oftalmológicas como telecanto e hipoplasia/íris azuis. O diagnóstico precoce da síndrome permite estimulação adequada para a perda auditiva, assim como medidas preventivas em caso de gestantes afetadas. A suplementação de ácido fólico na gestação tem sido recomendada para mulheres com maior chance de ter um filho com SW tipo I, devido ao risco aumentado de defeito no tubo neural associado a esta síndrome⁽¹⁰⁾.

Além disso, a família deve se beneficiar do aconselhamento genético após este diagnóstico, principalmente por tratar-se de herança autossômica dominante, em que a maioria dos portadores tem um parente afetado. A SW tipo I resulta de uma mutação no gene PAX 3⁽⁵⁾.

REFERÊNCIAS

1. 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.* 1951;3(3):195-253.
2. Liu XZ, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type II: phenotypic findings and diagnostic criteria. *Am J Med Genet.* 1995;55(1):95-100.
3. Dantas AM, Costa JG, Patras AL, Couto AS Jr. Cyclopia and synophthalmia: congenital facial anomalies with neurological defects. *Orbit.* 1997;16(1):45-52.
4. Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, Arnos KS, Asher JH Jr, Beighton P, et al. Waardenburg syndrome (WS) type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: first report of the WS consortium. *Am J Hum Genet.* 1992;50(5):902-13.
5. Kozawa M, Kondo H, Tahira T, Hayashi K, Uchio E. Novel mutation in PAX3 gene in Waardenburg syndrome accompanied by unilateral macular degeneration. *Eye (Lond).* 2009;23(7):1619-21.
6. Ramalho AS, Arena JF. Síndrome de Waardenburg. Diferentes manifestações clínicas em uma família. *AMB Rev Assoc Med. Bras.* 1982;28(9/10):228-9.
7. Daneshi A, Hassanzadeh S, Farhadi M. Cochlear implantation in children with Waardenburg syndrome. *J Laryngol Otol.* 2005;119(9):719-23.
8. Azevedo DJ. Síndrome de Waardenburg. Trabalho apresentado no: XVI Congresso Brasileiro de Oftalmologia; 1976. Salvador, 1976. p.71-73. Anais.
9. Oliveira HM, Garcia FN. Síndrome de Waardenburg. *Rev Bras Oftalmol.* 1968;27(1):15-24.
10. Fleming A, Copp AJ. Embryonic folate metabolism and mouse neural tube defects. *Science.* 1998;280(5372):2107-9.