



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Caracterización de los trastornos de pigmentación y la hipoacusia en casos con síndrome de Waardenburg

Characterization of pigmentary disorders and hearing loss in cases with Waardenburg syndrome

Fidel Castro Pérez , Yohan Michel Santalla-Labrador 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Docente Augusto Cesar Sandino. Sandino. Pinar del Río, Cuba,

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 21 de noviembre de 2024

**Aceptado:** 14 de diciembre de 2024

**Publicado:** 25 de diciembre de 2024

**Citar como:** Castro Pérez F, Santalla-Labrador YM. Caracterización de los trastornos de pigmentación y la hipoacusia en casos con síndrome de Waardenburg. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2024 [citado: fecha de acceso]; 28(2024): e6589. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6589>

#### RESUMEN

**Introducción:** Los trastornos de la pigmentación y la hipoacusia son dos de los síntomas principales del síndrome de Waardenburg. Se ha detectado en el municipio Sandino en Pinar del Río una familia con 26 individuos vivos portadores de esta entidad genética algunos los cuales presentan trastornos de pigmentación e hipoacusia.

**Objetivo:** caracterizar los trastornos de la pigmentación y la hipoacusia en personas afectadas por síndrome de Waardenburg.

**Métodos:** se desarrolló una investigación longitudinal, prospectiva y descriptiva en el municipio Sandino de enero de 2009 a enero de 2017, mediante la utilización del método clínico epidemiólogo. La población objeto de estudio fueron las 221 personas de una familia del municipio Sandino, la muestra quedó definida por las 26 personas diagnosticados con Síndrome de Waardenburg. Para el análisis de los resultados se utilizó la estadística descriptiva.

**Resultados:** las 16 personas con hipoacusia presentaron trastornos de la pigmentación del cabello, y en menor proporción de la piel.

**Conclusiones:** la investigación incorpora aspectos importantes de la hipoacusia asociados a trastornos de la pigmentación en la piel y el cabello en los casos afectados por síndrome de Waardenburg no descritos anteriormente, que ofrece la posibilidad de mostrarlos de manera novedosa para enriquecer y actualizar el conocimiento de esta entidad.

**Palabras Claves:** Síndrome de Waardenburg/epidemiología; Trastornos de Pigmentación; Pérdida Auditiva.

## ABSTRACT

**Introduction:** pigmentation disorders and hypoacusis are two of the main symptoms of Waardenburg syndrome. It has been detected in the Sandino municipality in Pinar del Río a family with 26 living individuals carriers of this genetic entity, some of which present pigmentation disorders and hypoacusis.

**Objective:** to characterize pigmentation disorders and hypoacusis in people affected by Waardenburg syndrome.

**Methods:** a longitudinal, prospective and descriptive research was developed in the Sandino municipality from January 2009 to January 2017, using the clinical epidemiological method. The population under study were 221 people from a family in the Sandino municipality, the sample was defined by the 26 people diagnosed with Waardenburg Syndrome. Descriptive statistics were used to analyze the results.

**Results:** the 16 people with hypoacusis presented hair pigmentation disorders, and to a lesser extent, skin pigmentation disorders.

**Conclusions:** the research incorporates important aspects of hypoacusis associated to pigmentation disorders in the skin and hair in cases affected by Waardenburg syndrome not previously described, which offers the possibility of showing them in a novel way to enrich and update the knowledge of this entity.

**Keywords:** Waardenburg Syndrome/ epidemiology; Pigmentation Disorders; Hearing Loss.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Waardenburg es una entidad genética caracterizada por rasgos dismórficos craneofaciales, como la distopia cantorum, sinofridia, puente y raíz nasal anchos con hipoplasia de las alas nasales, además presenta hipoacusia neurosensorial congénita, heterocromía del iris, tanto completa como segmentaria o un iris azul intenso y alteraciones en la pigmentación de la piel y el cabello.<sup>(1,2,3)</sup>

El color de la piel es el resultado de una sutil mezcla de pigmentos melánicos producidos por células especializadas, y otros pigmentos no melánicos. El análisis histológico de las estructuras afectadas en la piel, iris, cabello y órgano de Corti en los casos con Síndrome de Waardenburg muestra ausencia de melanocitos.<sup>(4,5,6)</sup>

Bondurand y colaboradores han mostrado una interacción entre PAX3, SOX10, y MITF en la regulación del desarrollo de melanocitos, que afecta a la vía molecular entre la octava y la décima semanas de gestación y conduce a las anomalías pigmentarias y auditivas vistas en el Síndrome de Waardenburg.<sup>(7)</sup>

La pérdida auditiva, expresión más severa, ocurre en aproximadamente el 60 % de los niños con Tipo I y en el 90 % con Tipo II. Está delineada como de tipo neurosensorial profunda independiente del tipo de SW y puede ser unilateral e bilateral.<sup>(8,9,10,11)</sup>

La presente investigación se realiza con el objetivo de caracterizar los trastornos de la pigmentación y la hipoacusia en personas afectadas por síndrome de Waardenburg.

## MÉTODOS

Se desarrolló una investigación longitudinal, prospectiva y descriptiva en el municipio Sandino de enero de 2009 a enero de 2017, mediante la utilización del método clínico epidemiólogo. La población objeto de estudio fueron las 221 personas de una familia del municipio Sandino, la muestra quedó definida por las 26 personas diagnosticados con Síndrome de Waardenburg. Para el análisis de los resultados se utilizó la estadística descriptiva. Todas estas variables se resumieron mediante frecuencias absolutas y relativas porcentuales, se analizó en el tiempo la estabilidad de los trastornos de la pigmentación, se estableció una asociación entre los trastornos de pigmentación de los mismos con la presencia de hipoacusia.

## RESULTADOS

Se realizó el análisis de los trastornos de la pigmentación de la piel, el cabello, cejas y bigote con la hipoacusia. En la tabla 1 se muestra el predominio del mechón blanco del cabello en los trastornos de la pigmentación.

**Tabla 1.** Relación entre los trastornos de la pigmentación y la hipoacusia en personas con Síndrome de Waardenburg.

SW n=26	No	%	Hipoacusia variable	%	Severa o profunda	%
Hipoacúsicos	16	61,5	3	18,5	13	81,2
Mechón blanco del cabello	19	73,0	3	15,7	13	68,4
Hipo pigmentación cutánea	2	7,7	0	0	2	100
Cejas blancas	3	11,5	0	0	3	100
Bigote con mechón blanco	2	7,7	0	0	2	100

Fuente. Planilla de datos y encuestas

Resalta que la totalidad de los casos con hipoacusia presentaron trastornos de la pigmentación los que evidenció una fuerte asociación entre estas variables, dentro de los trastornos predominó el mechón blanco del cabello y en menor proporción el resto de los trastornos hipo pigmentario.

## DISCUSIÓN

En el análisis de los trastornos de la pigmentación de la piel y el cabello (tabla 1), se puede observar que todos los casos con hipoacusia se presentó trastornos de la pigmentación predominando el mechón blanco del cabello.

Todos los tipos del Síndrome de Waardenburg comparten dos características dominantes: pérdida de la audición y cambios en la pigmentación (color) en la piel, el cabello y los ojos. (1,12,13,14)

El color de la piel es controlado genéticamente por el sistema pigmentario, o sea, la melanina y los melanocitos. Los cambios anormales en la coloración de la piel son observados en un número diverso de desórdenes con diferentes mecanismos de origen genético, que involucran el desarrollo en la migración de los melanoblastos.<sup>(5,6)</sup>

El color de la piel es el resultado de una sutil mezcla de pigmentos melánicos producidos por células especializadas, y otros pigmentos no melánicos. El análisis histológico de las estructuras afectadas en la piel, iris, cabello y órgano de Corti en los casos con SW muestra ausencia de melanocitos.<sup>(4,8)</sup>

Bondurand y colaboradores han mostrado una interacción entre PAX3, SOX10, y MITF en la regulación del desarrollo de melanocitos, que afecta a la vía molecular entre la octava y la décima semanas de gestación y conduce a las anomalías pigmentarias y auditivas vistas en el SW. Dada la marcada variabilidad en la expresión de las características fenotípicas entre los miembros de la familia que tienen la misma mutación, el papel potencial de los genes modificadores puede ser significativo.<sup>(7)</sup>

El autor considera que las diferentes formas de presentación de los trastornos de la pigmentación encontrados en los casos investigados se han mantenido estables en el tiempo y se corresponden con la expresividad variable del SW, como efecto pleiotrópico del gen mutado a nivel somático.

La pérdida auditiva, signo más común del SW, ocurre en aproximadamente el 60 % de los casos con Tipo I y en el 90 % con Tipo II. La pérdida auditiva es neurosensorial congénita, unilateral o bilateral con diferentes grados de intensidad.<sup>(5,6,7)</sup>

En los casos con hipoacusia profunda se han encontrado anormalidades en las medidas del oído interno del hueso temporal. La ausencia de melanocitos en el oído interno contribuye en la fisiopatología de la hipoacusia en el SW. Estudios histopatológicos del hueso temporal en pacientes con SW muestran atrofia del órgano de Corti y de la estría vascular. Se ha observado una disminución, de grado variable, del número de células ganglionares de la cóclea.<sup>(4,15)</sup>

Se consideró que la relación entre hipoacusia y trastornos de la pigmentación de la piel y el cabello, encontrados en la investigación, se deben al mecanismo común alterado durante el desarrollo embrionario que involucra el desarrollo en la migración de los melanoblastos.<sup>(5,6,16)</sup>

Es muy importante el diagnóstico del Síndrome de Waardenburg basado en el reconocimiento de sus dismorfias pigmentarias y en la comprobación de la hipoacusia para tomar las medidas necesarias para lograr la rehabilitación auditiva verbal, lograr la no exposición al efecto nocivo de ruido en estos casos para evitar la presencia de discapacidad en estas personas al realizar las atenciones médicas y de salud necesarias.<sup>(12,17,18)</sup>

El gen PAX 3 se expresa en la cresta neural en desarrollo y sus mutaciones producen una disminución o deficiencia en los melanocitos del pelo, los ojos, el oído interno, con albinismo parcial, heterocromía del iris y sordera neurosensorial. Es importante conocer que las anomalías de la pigmentación se deban a la ausencia funcional del gen MITF, que se expresa en las células pigmentarias, pero su expresión está controlada por PAX 3. De esta manera al faltar PAX 3 también se produce una deficiencia de la acción del MITF.<sup>(19)</sup>

La investigación incorpora aspectos importantes de la hipoacusia asociados a trastornos de la pigmentación en la piel y el cabello en los casos afectados por síndrome de Waardenburg, no descritos anteriormente, que ofrece la posibilidad de mostrarlos de manera novedosa para enriquecer y actualizar el conocimiento de esta entidad.

La presencia de los trastornos de la pigmentación en personas con Síndrome de Waardenburg puede ser considerada una fortaleza para sospechar la presencia de hipoacusia en casos con hipomelanosos diagnosticados en las primeras etapas de la vida, por tanto se deberá proceder al estudio de la misma y de ser detectada tomar las medidas correspondientes para evitar la aparición de personas en entorno de discapacidad auditiva.

### Conflicto de Intereses

Declara que no existen conflictos de intereses

### Contribución de Autoría

Los autores realizaron la conceptualización de ideas; investigación; curación de datos; visualización; análisis formal; visualización; redacción borrador original; redacción, revisión y edición final.

### Fuentes de Financiación

No recibió financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: [www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/6589](http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/6589)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [Santana Hernández E](#), Tamayo Chang VJ. Síndrome Waardenburg: presentación de una familia afectada. Rev Gaceta Médica Espirituana [internet]. 2015 [citado 21/06/2024]; 17(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gme/v17n3/GME20315.pdf>
2. Salah S, Meiner V, Abumayaleh A, Asafra A, Al-Sharif T, Al-Fallah O, et al. Biallelic variants in PAX3 cause Klein syndrome. Clin Genet[Internet]. 2022 Sep[citado 28/03/2024]; 102(3): 223-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35607853/>
3. Shin J, Lee EK. Rhegmatogenous Retinal Detachment in Waardenburg Syndrome: A Case Report. Korean J Ophthalmol[Internet]. 2022 Oct[citado 28/03/2024]; 36(5): 468-70. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9582499/>
4. Imperato PJ, Imperato GH. Clinical Manifestations of Waardenburg syndrome in a Male Adolescent in Mali, West Africa. J Community Health[Internet]. 2015 feb[acceso 12/01/2021]; 40(1): 103-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25224968/>
5. Cabrera Domínguez NB, Breto Rodríguez AG, Castro Márquez M, Milián Casanova RI. Piebaldismo en un recién nacido: leucodermia rara. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [internet]. 2013 ene- feb [citado 03/10/2024]; 17(1): 92-99. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942013000100010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000100010)

6. Aviña Fierro JA, Hernández Aviña DA. Piebaldismo, albinismo parcial en cabello y piel. Rev Cubana Pediat [internet]. 2014 abr- jun [citado 03/10/2021]; 86(1): 93-97. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312014000100011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000100011)
7. Bondurand N, Dastot Le Moal F, Stanchina L, Collot N, Baral V, Marlin S, et al. Deletions at the SOX10 gene locus cause Waardenburg syndrome types 2 and 4. *Am J Hum Genet*[internet]. 2007 December[acceso 12/01/2021]; 81(6): 1169 - 85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999358/>
8. Chen L, Wang L, Chen L, Wang F, Ji F, Sun W, et al. Transcript Profiles of Stria Vascularis in Models of Waardenburg Syndrome. *Neural Plast*[Internet].2020 Aug [citado 28/03/2023]; 2020: 29081-2. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7416267/>
9. Knebel D, Rudolph G, Herold T, Priglinger S. Waardenburg's Syndrome Type IIA with Partial Albinism. *Klin Monbl Augenheilkd*[Internet]. 2022 Dec[citado 28/03/2023]; 239(12): 1467-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34571549/>
10. Li X, Gao X, Huang S, Han M, Kang D, Yang J, et al. Establishment of an iPSC line (CPGHi005-A) from a patient with Waardenburg syndrome carrying a heterozygous SVA-F retrotransposon insertion into SOX10. *Stem Cell Res*[Internet]. 2022 Jul[citado 28/03/2023]; 62: 1028-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691110/>
11. WeiLiang Ng B, SoonYit Lee J, Toh TH, Ngu LH. Neurological Waardenburg-Shah syndrome: a diagnostic challenge in a child with skin hypopigmentation and neurological manifestation. *BMJ Case Rep*[Internet]. 2022 Jun[citado 28/03/2023]; 15(6): e250-360. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35725288/>
12. Zhang L, Wan Y, Wang N. Waardenburg syndrome type 4 coexisting with open-angle glaucoma: a case report. *J Med Case Rep*[Internet]. 2022 Jul[citado 28/03/2023]; 16(1): 264. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35790984/>
13. Albarry MA, Latif M, Alreheli AQ, Awadh MA, Almatrafi AM, Albalawi AM, et al. Frameshift variant in MITF gene in a large family with Waardenburg syndrome type II and a co-segregation of a C2orf74 variant. *PLoS One*[Internet]. 2021 Feb[citado 28/03/2023]; 16(2): e02466-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33571247/>
14. Ma J, Ming C, Lin K, Zhao LP, Bi XY, Li G, et al. Analysis of genetic characteristics in two Chinese children of type II Waardenburg syndrome. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*[Internet]. 2021 Jan[citado 28/03/2023]; 56(1): 47-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472302/>
15. Lebeko K, Bosch J, Nzeale Noubiap JJ, Dandara D, Wonkam A. Genetics of hearing loss in Africans: use of next generation sequencing is the best way forward. *Rev Pan Afr Med J*[internet]. 2015[acceso 12/01/2021]; 20: 383. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499266](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4499266)
16. Carrascosa Romero MA, De Cabo de la Vega C. Neurocristopathies: role of Glial Cells, Genetic Basis and Relevance of Brain Imaging for Diagnosis. *Neuroimaging - Clinical Applications*[internet]; 2012[acceso 12/01/2021]. 109-128. Disponible en: <https://www.chospab.es/biblioteca/libros/Neurocristopathies.pdf>

17. Vásconez Vanegas AP. Hipoacusia neurosensorial como enfermedad neurodegenerativa en la infancia. Universidad Católica de Cuenca. Ecuador[internet]. 2020 [acceso 12/01/2021]; 1: 17-60. Disponible en: <https://dspace.ucacue.edu.ec/items/d78cf985-ec54-4161-a4f8-e476915a1e2f>

18. Bravo C. Detección temprana de la hipoacusia y antecedentes de riesgo auditivo [tesis en Internet]. Buenos Aires, Argentina: Universidad Fasta. Facultad de Ciencias Médicas[internet]; 2018 [citado 04/06/2021]. Disponible en: Disponible en: <http://redi.ufasta.edu.ar:8082/jspui/handle/123456789/1642>

19. Lantigua Cruz A, et al. Introducción a la Genética Médica. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas[internet]; 2011[acceso 12/01/2021]. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu/2011/11/10/introduccion-a-la-genetica/>