



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. mayo-junio 2012; 16(3):161-171

OTORRINOLARINGOLOGÍA

Síndrome de Waardenburg: clasificación clínica de una familia

Waardenburg's syndrome: clinical classification of a family

Fidel Castro Pérez¹, José Guillermo Sanabria Negrín², Reinaldo Menéndez García³

¹Especialista de Segundo Grado en Otorrinolaringología. Master en Atención integral al niño. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Policlínico Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Correo electrónico: fcastro@princesa.pri.sld.cu

²Especialista de Segundo Grado en Histología. Dr. en Ciencias Biológicas. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: joseg_50@princesa.pri.sld.cu

³Especialista de Segundo Grado en Genética. Profesor Auxiliar. Centro provincial de Genética. Correo electrónico: generey@princesa.pri.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Waardenburg (SW) es una entidad infrecuente, hereditaria, que cursa con cierto grado de discapacidad cuando aparece la hipoacusia neurosensorial y su cuadro clínico no está completamente definido.

Objetivo: Describir las características clínicas de una familia afectada con el síndrome y las variantes encontradas.

Material y Método: Estudio de casos, observacional, transversal y descriptivo. Se confeccionó una base de datos automatizada. Las variables utilizadas fueron los signos clínicos, incluyendo la clasificación de la hipoacusia. Se utilizaron medidas de frecuencia: absolutas y relativas porcentuales, y se empleó la prueba de X^2 al 95 % de certeza.

Resultados: De los signos clásicos el 100 % mostró distopia cantorum, el resto apareció con variabilidad. Se observaron signos no descritos anteriormente, entre los cuales destacó el dorso nasal recto (65,4 %). Se detectó hallux valgus en 4 de los individuos, lo que permitió clasificar a los individuos en 19 del tipo I, y los 7 restantes en la subvariante 1 del tipo III.

Conclusiones: Las alteraciones óseas encontradas en individuos con SW permiten clasificarlos como portadores de la subvariante III -1, no descrita previamente.

DeCS: Síndrome de Waardenburg/genética/clasificación.

ABSTRACT

Background: Although sensorineural hearing loss and iris pigmentary changes have been described, the association between these two elements has not been previously studied.

Objectives: to describe and analyze the possible association of hypoacusis and the intensity of this with the color of the iris in a family suffering from this syndrome; which will constitute a new contribution to the understanding of Waardenburg Syndrome (WS).

Material and Method: an observational, cross-sectional and descriptive case-study was carried out having some analytic aspects in people suffering from WS in Sandino municipality, Pinar del Rio. Measures of review to conduct qualitative variables and chi square test X^2 to measure the association of 95% of confidence.

Results: about 15 individuals presented sensorineural hearing loss of different distribution and intensity, prevailing brown and blue bilateral eyes. A greater frequency of individuals with hypoacusis and blue eyes was found in association between the two variables ($X^2= 6,47$, $gl = 1$; $p = 0.01$). Hypoacusis was greater in blue-eyed individuals (85.7% with severe or profound hypoacusis), three times superior than in the other color of eyes.

Conclusions: an association between the blue color of the iris and the presence of hypoacusis along with a greater intensity of hearing loss in individuals suffering from WS was observed.

DeCS: Waardenburg's syndrome/genetics/classification.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Waardenburg (WS), nombrado así después de P. J. Waardenburg, un oftalmólogo holandés que en 1951 describió un síndrome con seis rasgos característicos; el desplazamiento lateral del canto medio del punto lagrimal, raíz nasal ancha y alta, hipertriosis de la parte media de las cejas, heterocromía del iris parcial o total, el mechón de pelo blanco y sordomudez congénita.¹ Los criterios clínicos para el diagnóstico del SW tipo I (SW1) se propusieron desde 1992. Un individuo tiene que tener dos criterios mayores o uno mayor más dos menores para ser considerados afectados.²

Entre los criterios mayores: están la pérdida congénita de la audición neurosensorial, la Hipopigmentación del pelo (mechón blanco), anomalía del iris (con heterocromía completa, o parcial o segmentaria, iris azules hipoplásicos o iris azules brillantes, pariente de primer grado afectado, y distopia cantorum con índice de $W > 1.95$.³

Entre los criterios menores se describen la Hipopigmentación cutánea (leucoderma congénita, la sinofidria o tumefacción medial del párpado, la raíz nasal ancha/alta, columela prominente, las alas nasales hipoplásicas y el pelo canoso prematuro (antes de los 30 años).

Basados en esto el SW se clasifica en diferentes grados o tipos, según los síntomas presentes en el paciente y se han descrito 4 variantes clínicas.⁴

Tipo I: Presenta todas las manifestaciones faciales y visuales que caracterizan el síndrome. El 25 % presenta sordera neurosensorial y la mayoría distopia cantorum.

Tipo II: No presentan distopia cantorum. Más del 70 % presenta sordera neurosensorial y el resto de alteraciones faciales y visuales son menos frecuentes.⁵

Tipo III o Waardenburg-Klein: es similar al tipo I, asociando alteraciones músculo esqueléticas y en algunos pacientes retraso mental y microcefalia.

Tipo IV o Waardenburg-Shah: asocia las características del síndrome de Waardenburg a megacolon congénito agangliónico (enfermedad de Hirschsprung).⁶

Este síndrome es además el causante de hasta el 3% de los casos de sordera neurosensorial.

De los cuatro tipos descritos el tipo IV es el más infrecuente del que solamente se han reportado unos 50 casos.⁷

El propósito de este trabajo ha sido describir las características clínicas de una familia afectada con el síndrome y las variantes encontradas, así como proponer una subvariante del SW.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de casos, observacional, transversal y descriptivo a las personas pertenecientes a una familia con SW del municipio Sandino. Se confeccionó una base de datos automatizada, que incluyó todos los síntomas y signos clínicos detectados.

Según los resultados audiométricos se clasificó la hipoacusia de acuerdo a la intensidad y localización de la misma.

El análisis clínico de los casos, la agrupación de los síntomas clásicos presentados y la aparición de otros nuevos, nos permitió realizar la clasificación clínica de la familia basados en los criterios mayores y menores establecidos al respecto.

Se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas porcentuales para resumir las variables cualitativas. Estas se compararon mediante la prueba de χ^2 al 95 % de certeza.

RESULTADOS

La familia está compuesta por 26 miembros afectados y el 100 % de los mismos mostró la distopia cantorum. La presentación de otros signos mostró mayor variabilidad. Así se observó que seguían en frecuencia las alteraciones hipopigmentarias del cabello, las cejas o el bigote. Otros signos presentes en más del 50%, fueron la punta nasal ancha con orificios nasales pequeños y antevertidos

y la raíz nasal ancha. Predominaron los ojos de color pardo y los azules intensos, en menor proporción lo grises y los de diferente color, (Tabla 1)

Tabla 1. Signos clásicos descritos.

Rasgos presentes	No.	%
Hipopigmentación cutánea	2	7.7
Cabello con mechón blanco	18	69.2
Cejas con mechón blanco	3	11.5
Bigote con mechón blanco	2	14.3
Desplazamiento lateral del ángulo interno de los ojos. Distopia cantorum	26	100
Raíz nasal (Ancho)	14	53.9
Punta nasal Redondeada	17	65.4
Orificios nasales Pequeños	17	65.4
Color de los ojos		
Azul intenso	9	34.6
Grises	3	11.5
Pardos	10	38.5
Diferente color	4	15.4
Sinofidria	2	7.6

En la muestra se detectaron variantes individuales de expresión fenotípica. En relación a los rasgos dismórficos según el sexo a pesar de obtenerse porcentajes mayores entre las mujeres, no hubo diferencias significativas, como se corroboró mediante la prueba de X^2 de Yates o la probabilidad exacta de Fisher, (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de frecuencias de rasgos dismórficos según sexo.

Caracteres	Masculinos (n = 14)		Femenino (n = 12)		Total (N = 26)	
	No.	%	No.	%	X^2_Y	p
Rasgos dismórficos						
Distopia cantorum	14		12		0.15	0.69
Sinofidria	1	3,8	1	3,8	*	1.00
Raíz nasal ancha	4	28,6	8	66,7	2,40	0.12
Punta nasal redonda con hipoplasia de las alas nasales	7	50,0	10	83	1.87	0,17
Orificios nasales estrechos	7	50,0	10	83	1.87	0,17

Nota: * significa que no se calculó Chi cuadrado, sino la probabilidad exacta de Fisher.

Fuente: Historia clínica y base de datos Excel automatizada.

Después de una adecuada evaluación clínica en un entorno multidisciplinario, apoyado por las características del árbol genealógico, que refleja el patrón de herencia autosómica dominante, fue fundamental para afirmar el carácter sindrómico de la hipoacusia, (Tabla 3)

Tabla 3. Examen auditivo en pacientes con SW.

Examen auditivo (n= 26)	No	%	Severa	Profunda	Variable
Normoacúsicos	10	38,5	-	-	-
Hipoacusia unilateral	5	19,2	2	3	-
Hipoacusia bilateral	11	42,3	-	5	6
Total	26	100	2	8	6

Fuente: Historias clínicas y base de datos automatizada Excel.

En el subgrupo de pacientes con hipoacusia bilateral, se describe como variable la existencia de diferencia de severidad entre uno y otro oído, aunque mayoritariamente fueron considerados como severas. Además, había 3 sordomudos que se incluyen dentro de los hipoacúsicos profundos.

Durante el transcurso de la investigación fueron encontrados signos clínicos no descritos anteriormente (Tabla 4)

Tabla 4. Nuevos signos clínicos.

Nuevos signos	No.	%
Septum nasal desviado	10	38,5
Dorso nasal		
Recto	17	65,4
Curvo	1	3,8
Achatado	8	30,8
Raíz nasal fina	12	46,1
Punta nasal fina	9	34,6
Orificios nasales normales	9	34,6
Hallux valgus	4	15,4

Fuente: Historias clínicas y base de datos.

Como dato a resaltar, se muestra una serie de signos no descritos anteriormente en el SW. Esto trae directamente como consecuencia el planteamiento de una nueva subvariante clínica del SW (Tabla 5)

Tabla 5. Clasificación clínica de la familia.

SW. Tipos Clínicos	No.	%
I	19	73,1
III- 1	7	26.9
Total	26	100

Fuente: Base de datos.

Teniendo en cuenta las consideraciones de los criterios mayores y menores concebidos para la clasificación, los 7 individuos con SW III-1, tendríamos: (Tabla 6)

Tabla 6. Distribución de pacientes con SW III-1 según criterios mayores, menores y nuevos detectados en 7 casos de la familia.

Paciente No.	Mayores	Menores	Nuevos
1	2	4	3
2	1	3	2
3	2	2	2
4	2	0	2
5	2	1	1
6	3	0	2
7	3	0	1

Fuente: Historias clínicas y base de datos automatizadas.

DISCUSIÓN

Fueron encontrados en mayor o menor cantidad todos los elementos pertenecientes a los rasgos dismórficos al tipo I del síndrome de Waardenburg. Sin embargo, existen elementos que no se corresponden con la descripción tradicional del mismo, aunque 17 pacientes presentan los orificios nasales estrechos, acompañados de alas nasales hipoplásicas y punta redondeada, solo se encuentran 12 casos con raíz nasal ancha, cuando debían ser 17, pero aparecen 5 con raíz nasal fina. Este dato nos demuestra la expresividad fenotípica variable del SW, aunque el tipo I se herede de forma autosómica dominante. La sinofidria se encontró solamente en 2 casos, uno en cada sexo, siendo el signo menos representado.

Se afirma que el Tipo I presenta todas las manifestaciones faciales y visuales que caracterizan el síndrome³. El 25 % presenta sordera neurosensorial y la mayoría distopia cantorum³. En nuestro estudio sucedió que todos los casos tenían distopia cantorum. Por eso inicialmente se clasificaron como Tipo WS I.

La hipoacusia es un síntoma identificable en más de 400 síndromes diferentes⁸; sin embargo, en la mayoría de síndromes la hipoacusia es leve o incluso puede estar ausente. Las mutaciones genéticas por las que se producen cada tipo de SW se encuentran en distintos genes de los tipos I, II y III de herencia autosómica dominante, de penetrancia variable⁹, por lo que consideramos que a esto se debe los diferentes grados de hipoacusia encontrados en los casos analizados.

Lo anterior concuerda con las investigaciones que plantean que: Los pacientes con SW se caracterizan por presentar hipoacusia neurosensorial congénita de grado variable y alteraciones pigmentarias en la piel, el cabello y los ojos.¹⁰

Se plantea que el SW es el responsable del 3% aproximadamente de las pérdidas neurosensoriales de la audición¹¹, que la pérdida de audición de tipo neurosensorial es uno de los signos mayores de este síndrome, y según la clasificación clínica puede estar presente en los 4 tipos clínicos. En nuestro caso estuvo presente en 16 de los 26 miembros de la familia, pero en un caso la pérdida fue de conducción, por lo que no se clasifica dentro de los parámetros del síndrome, que solamente contempla la pérdida neurosensorial, por lo que al descartar este caso, queda en 15 individuos (57,7%).

Resulta interesante analizar los resultados de la tabla IV, estos signos que anteriormente no se describían en el síndrome, o se hacía de forma opuesta a los resultados obtenidos por nosotros, como son los casos referidos a los detalles de la pirámide nasal, específicamente a: la raíz, la punta y los orificios. Siempre se hacía referencia a los mismos como parte de los rasgos dismórficos craneofaciales y se describen comúnmente como: Puente o raíz nasal ancha, punta redondeada con orificios pequeños, vinculados a insuficiente desarrollo de las alas nasales. Sin embargo se ha encontrado varios casos de punta nasal fina: 9 (34,6 %), orificios nasales normales en 9 individuos (34,6 %) y 12 personas con la raíz nasal fina (46,1 %), es decir, en casi la mitad de la muestra.

En ningún estudio de los revisados aparece de esta forma la descripción de esos signos, por lo que lo consideramos una novedad y por tanto un aporte. Lo mismo sucede con el detalle del dorso nasal, en ningún artículo aparece su descripción de ninguna forma, por tanto nos dimos a la tarea de hacerlo y encontramos que en la vista de perfil se comportaron de la siguiente manera: 17 rectos (65,4%), 1 curvo (3,8 %) y 8 achatados (30,8%), esto también lo consideramos un hallazgo anatómico interesante.

En cuanto al septum nasal desviado se detectó en 10 personas (38,5 %). Este dato es curioso, si tenemos en cuenta que solo los Otorrinolaringólogos realizan la rinoscopia anterior, ayudados por espéculos nasales, y al hacerlo hemos descubierto ese detalle, que estamos seguros que si se investiga a partir de ahora en adelante, será encontrado en un considerable número de casos con el SW. También se encontraron 3 féminas con torus palatino (11.5%), hallazgo interesante no descrito previamente. Estos síntomas pueden vincularse con las alteraciones músculo- esqueléticas descritas en el Tipo III.

Se detectaron 4 pacientes con hallux valgus, signo tampoco descrito anteriormente asociado a Síndrome de Waardenburg. Este signo fue asociado con el Síndrome H, recientemente descrito, el cual es un síndrome autosómico recesivo con numerosas manifestaciones incluidas¹². Las manifestaciones físicas adicionales del Síndrome H, incluyen el hallux valgus y contracturas de la flexión de las articulaciones interfalángicas proximales, telangiectasias faciales, y arco senil. La pérdida auditiva neurosensorial no está presente en todos los casos con este síndrome. La causa de

esta condición fue descubierta recientemente por la mutación homocigótica del gen SLC29A3, cuya función es ser transportador de nucleósido ¹²⁻¹⁴.

Como se puede observar el síndrome H, no tiene nada que ver con el síndrome de Waardenburg, pues aunque algunos casos pueden tener pérdida auditiva neurosensorial o contracturas de algunas articulaciones, carece del resto de los criterios mayores y menores necesarios para la clasificación clínica del síndrome de Waardenburg. Pero al encontrar la causa genética responsable de la aparición del hallux valgus, que fue descubierta recientemente por la mutación homocigótica del gen SLC29A3, cuya función es ser transportador de nucleósido, aunque este gen no está descrito dentro de los genes que se presentan en el SW, al ser la nuestra una clasificación clínica, se puede perfectamente añadirla al Síndrome de Waardenburg.

Después del detallado análisis realizado, basado en los hallazgos obtenidos en los 7 pacientes de la muestra, cuyos criterios se comportan de forma diferente que en los clasificados como Tipo WS I, se induce a la presentación de una nueva subvariante clínica del Tipo III del mismo, que fue expuesta en la tabla 6.

Por tanto, después del análisis y la agrupación de todos los signos se encontraron 19 casos pertenecientes al Tipo I del SW y 7 del Tipo III -1 SW.

Inicialmente pensábamos que todas las personas analizadas pertenecían al Tipo I, por tener los casos de esta familia los signos que los distinguen, como son: rasgos dismórficos craneofaciales característicos: la llamada "distopia canthorum" (Desplazamiento lateral del canto interno), que la presentan los 26 casos, con un índice de W mayor de 1.95, sinofridia, puente y raíz nasal anchos con hipoplasia de las alas nasales, sordera neurosensorial congénita, heterocromía del iris tanto completa como segmental o un iris azul intenso, pigmentación del cabello, blanco en cejas y pestañas y mechón blanco, además de canas prematuras.

En la familia investigada fueron encontrados entre los signos mayores: los 26 pacientes portadores de distopia canthorum, 15 con hipoacusia neurosensorial congénita, 19 con alteraciones de hipopigmentación del pelo, cejas, pestañas o bigote, alteraciones del color del iris 13, los 26 casos tienen un pariente de primer grado afectado. Entre los casos afectados por signos menores se encuentran: hipopigmentación cutánea (leucoderma congénita) en 1 caso, sinofridia en 2, raíz nasal ancha/alta, columela prominente en 12 personas y 17 con alas nasales hipoplásicas y orificios nasales pequeños y antevertidos; pero al añadirse nuevos componentes como el torus palatino en tres individuos, el hallux valgus en cuatro, la desviación del septum nasal y las alteraciones radiológicas de los huesos de la cara, los senos perinasales y las apófisis mastoides, consideramos que sería una nueva variante del SW Tipo III (Menos común; que es similar al tipo I, al que se añaden alteraciones músculo esqueléticas y afectará a las extremidades, impidiendo una completa flexión, deformidades o sindactilia), que concluyendo llamaremos SW III-1, ya que los signos descritos por nuestra investigación como novedosos se corresponden con alteraciones músculo esqueléticas del cráneo y las extremidades inferiores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Tagra S, Talwar AK, Walia RS, Sidhu P. Waardenburg syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2006; 72: 326. En: <http://www.ijdv.com/article.asp?issn=0378> -

6323;year=2006;volume=72;issue=4;spage=326;epage=326;aulast= . Acceso 20-02-12

2-Farrer LA, Grundfest KM, Amos J, Arnos KS, Asher JH, Beighton P, Diehl SR, Fex J, Foy C, Friedman TB. 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: 902-13. En: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1682585/pdf/ajhg00076_0021.pdf. Acceso. 26-04-2009

3-Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Patton M, Gruss P, Harris R, Strachan T. Mutations in the PAX3 gene causing Waardenburg syndrome type 1 and type 2. *Nat Genet.* 1993; 3: 26-30. En: <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/8490648> . Acceso 20-04-2010

4-Reynolds JE, Meryer JM, Landa B, Stevens CA, Arnos KS, Israel J, et al. Analysis of variability of clinical manifestations in Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;57:540-7. En: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.1320570405/pdf>. Acceso 20-05-2010

5-Pardono E, Van Bever Y, Van den Ende J, Havrenne PC, Iughetti P, Maestrelli S, et al. Waardenburg syndrome: clinical differentiation between types I and II. *Am J Med Genet.* 2003; 117A:223-5. En: http://genoma.ib.usp.br/wordpress/wp-content/uploads/2011/04/2003-pardono-van.bever-van.den_.ende-havrenne-iughetti-maestrelli-costa-richieri.costa-frota.pessoa-otto.pdf. Acceso: 20-05-2010

6-Chandra Deka R. Cochlear implantation in Waardenburg syndrome: The Indian scenario. October 2010, Vol. 130, No. 10, Pages 1097 -1100 (doi:10.3109/00016481003713640). En: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/00016481003713640> . Acceso: 13-12-10

7-Gad A, Laurino M, Maravilla K R, Matsushita M, Raskind W H. Sensorineural Deafness, Distinctive Facial Features and Abnormal Cranial Bones a New Variant of Waardenburg Syndrome?. *Am J Med Genet A.* 2008 July 15; 146A(14): 1880 -1885. En: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.32402/pdf>. Acceso: 13 -12-10

8-Chen J, Yang SZ, Liu J, Han B, Wang GJ, Zhang X, Kang DY, Dai P, Young WY, Yuan HJ. Mutation screening of MITF gene in patients with Waardenburg syndrome type 2. *Yi Chuan.* 2008; 30: 433-8. En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18424413> . Acceso: 17-02-12

9- Huang BY, Zdanski C, Castillo M. Pediatric Sensorineural Hearing Loss Syndromic and Acquired Causes: Waardenburg Syndrome - Published May 19, 2011 as 10.3174/ajnr.A2499: Pediatric Sensorineural Hearing Loss, Part 2: en: <http://www.ajnr.org/content/early/2011/05/19/ajnr.A2499.full.pdf+html>. Acceso: 17-02-12

10- Lesmas Navarro M J. Cavalle Garrido I. Rodríguez Rivera V. Morera Pérez C. El implante coclear en el síndrome de Waardenburg tipo IV O.R.L. *ARAGON* 2011; 14(2): 11-13. En: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3767790&orden=323339&info=link>. Acceso: 17-02-12

11- Milunsky JM, Maher TA, Ito M, Milunsky A. The Value of MLPA in Waardenburg Syndrome. Genet Test. 2007 Jun;11(2):179-182.

<http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/gte.2006.0531> acceso: 17 -02-12

12- Broshtilova V, Ramot Y, Molho - Pessach V, Zlotogorski A: Diabetes mellitus may be the earliest and sole manifestation of the H syndrome. Diabet Med 2009; 26: 1179-1183. En: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2009.02843.x/pdf>. Acceso 20-02-12

13- Molho- Pessach V, Lerer I, Abeliovich D, Agha Z, Libdeh AA, Broshtilova V, Elpeleg O, Zlotogorski A: The H syndrome is caused by mutations in the nucleoside transporter hENT3. Am J Hum Genet 2008; 83: 529 -534. En:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2561939/> Acceso: 20 -02-12

14- Molho- Pessach V, Suarez J, Perrin C, Chiaverini C, Doviner V, Tristan - Clavijo E, Colmenero I, Giuliano F, Torrelo A, Zlotogorski A: The H syndrome: two novel mutations affecting the same amino acid residue of hENT3. J Dermatol Sci 2010; 57:59-61. <http://digital.csic.es/handle/10261/38886> . Acceso 20-02-12

Recibido: 7 de marzo de 2012.

Aprobado: 22 de junio 2012.

Dr. Fidel Castro Pérez. Especialista de Segundo Grado en Otorrinolaringología.

Master en Atención integral al niño. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado.

Policlínico Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Correo electrónico:

fcastro@princesa.pri.sld.cu
