

Artículo7

HIPOACUSIAS DE ORIGEN GENETICO: SÍNDROME DE WAARDENBURG - REVISIÓN BIBLIOGRAFICA Y PRESENTACIÓN DE CASOS

Laura Quantin, Silvia Breuning, Sandra Carrera Fernández, Ma. Eugenia Prieto.

Abstract

Waardenburg syndrome is an autosomal neural crest cell disorder phenotypically characterized by hearing impairment and disturbance of pigmentation of hair, skin and eyes. A presence of dystopia canthorum is indicative of Waardenburg type I. In contrast type 2 is characterized by normally placed medial canthi. Hearing impairment is present on 25% of type I and 50% of type II. We report 15 children affected with this syndrome and sensorineural hearing loss. All of them had bilateral and symmetric hearing impairment, without vestibular affection. Computed tomography was normal in all cases. Eleven patients received a hearing aid and 4 a cochlear implant.

Key words: Waardenburg, hipoacusia,

Palabra claves: síndromes, sordera.

Resumen

El síndrome de Waardenburg es de origen autosómico dominante y se caracteriza por sordera y desórdenes pigmentarios en los ojos, el cabello y la piel. Se distinguen dos tipos: el tipo I (W I), caracterizado por el aumento de la distancia intercantal interna ("dystopia canthorum") y el tipo II (W II), sin aumento de la distancia intercantal. Se estima que la hipoacusia neurosensorial bilateral acontece en el 25% de los casos de Waardenburg tipo I y en el 50% de los tipo II. Se reportan en este trabajo las características físicas y los hallazgos audiológicos y vestibulares de 15 pacientes pediátricos portadores de síndrome de Waardenburg con hipoacusia neurosensorial, atendidos en el servicio de ORL del Htal. de Pediatría Juan P. Garrahan en un período de 5 años. La edad media de la primera consulta fue de 25 meses de vida. En el 100% de los pacientes la hipoacusia neurosensorial se presentaba como bilateral y simétrica, y en todos se halló por lo menos una alteración pigmentaria en iris, cabello o piel. No se registraron alteraciones vestibulares ni tomográficas. Once niños utilizan otoamplifonos, 4 recibieron un implante coclear.

Introducción

La incidencia de hipoacusia neurosensorial severa a profunda de tipo congénita es de aproximadamente 1 cada 1.000 recién nacidos (1). El 50% de las hipoacusias neurosensoriales congénitas son de origen genético (2). Esto implica la existencia de genes alterados que causan desarrollo anormal intrauterino de las estructuras cocleares o producen una degeneración progresiva del oído interno normalmente formado (3).

Waardenburg describió en 1951 el síndrome que lleva su nombre, reportándolo en el American Journal de Genética Humana. El halló este síndrome en el 1,4% de los niños sordos congénitos y estimó una incidencia de 1 caso cada 42.000 recién nacidos en Holanda (4)

El síndrome de Waardenburg se caracteriza por sordera y desórdenes pigmentarios en los ojos, el cabello y la piel. Dos tipos se pueden diferenciar: el tipo I, con aumento de la distancia intercantal interna ("dystopia canthorum") y el tipo II, sin aumento de la distancia intercantal (Fotografías 1 a 5). La sordera bilateral es la expresión más grave de este síndrome y ocurre en el 25% de los casos de Waardenburg tipo I y en el 50% de los tipo II.

Se describe también el tipo III (Klein Waardenburg), asociado a alteraciones de los miembros superiores y el tipo IV (Waardenburg Shah), que se asocia a enfermedad de Hirshprung (5, 6).

Material y método

Fueron incluidos en nuestra muestra 15 pacientes de ambos sexos, con un rango de edades de 0 y 16 años, portadores de síndrome de Waardenburg, que presentaban hipoacusia neurosensorial, atendidos en el Servicio de ORL del Htal. Nacional de Pediatría Juan P. Garrahan desde enero de 1996 hasta diciembre de 2000.

Se realizó el análisis de las siguientes variables objetivadas por anamnesis, examen físico, evaluación cócleo-vestibular y tomografía computada de hueso temporal.

Anamnesis: Edad media de la primera consulta y antecedentes familiares.
Examen físico: Diferenciación en Waardenburg tipo I (W I), con aumento de la distancia intercantal interna y tipo II (W II) con distancia normal. Alteraciones pigmentarias del cabello: Mechón blanco en el cabello, encanecimiento prematuro.

Aspecto nasal (dorso ancho, punta cuadrada, hipoplasia de alas nasales).
Aspecto del iris (heterocromía, hipopigmentación bilateral, escotomas).

Hallazgo de hipocromías cutáneas. Hallazgo de retraso madurativo. Alteraciones del tono muscular. Otras patologías concomitantes.

Evaluación coclear: Por medio de estudios audiométricos o potencial evocado auditivo objetivando el grado de hipoacusia (leve, moderada, severa o profunda). La uni o bilateralidad de la hipoacusia, hallazgo de asimetrías en las hipoacusias bilaterales.
Evaluación vestibular: por medio de electronistagmografía o de ICC ("Ice Cold Caloric") objetivando funcionalidad vestibular.

Tomografía computada de hueso temporal para la evaluación de las estructuras del oído interno.

Conducta terapéutica frente a la hipoacusia.

El diseño del trabajo es descriptivo, longitudinal, observacional y retrospectivo. Los datos fueron almacenados y procesados en planilla de calculo Excel 2000.

Resultados Se registraron los siguientes resultados de las variables analizadas sobre nuestra muestra:

Tamaño de la muestra: 15 pacientes portadores de síndrome de Waardenburg con hipoacusia neurosensorial.

Sexo femenino 5, masculino 10. Rango de edad: 0 a 16 años.

Edad mediana de la primera consulta: 25 meses de vida.

Antecedentes familiares del síndrome: positivos en 7/15.

Tipo W I: 11 pacientes, W II: 4 pacientes.

Aspecto nasal: Con techo nasal alto 6, aspecto normal 3, con punta nasal cuadrada 3, hipoplasia de cartílagos alares 3 (Gráfico 1).

Bilateralidad de la hipoacusia: 15/15.

Grado de hipoacusia: 1 moderada, 10 severas, 4 profundas (Gráfico 2).

Simetría de la hipoacusia: 15/15.

Tono muscular hipotonía muscular en 2/15.

Aspecto del iris: Escotoma 1, heterocromía 8, hipopigmentación bilateral 4, normal 2 (Gráfico 3).

Manchas hipocrómicas en piel 6/15.

Alteraciones pigmentarias del cabello 8/15.

Retraso madurativo en 2/15.

Terapéutica: Otoamplifonos 11, implante coclear 4 (Gráfico 4).

Evaluación vestibular: Normal 15/15.

Tomografía computada: Normal 15/15.

Fot. 1 Niña de 2 años. Presenta heterocromía de iris y aumento de la distancia intercantal interna. Fot. 2 Niño de 6 años. Presenta dystopía canthorum, hipocromía iridiana bilateral, cejas pobladas, punta nasal cuadrada

Fot. 3 Waardenburg tipo I Niña de 19 meses de edad con heterocromía de iris, distancia intercantal aumentada e hipoplasia de cartílago alares. Fot. 4 Waardenburg tipo I. Lactante de 11 meses de vida con heterocromía de iridiana. Obsérvese la dystopya canthorum y parte del mechón frontal con canas. Punta nasal cuadrada. Hipoplasia de cartílagos alares nasales.

Fot. 5 Waardenburg tipo II Niña de 9 años de edad. Mechón blanco característico y manchas hipocrómicas en la piel. Punta nasal con hipoplasias de cartílago alares y techo alto

Discusión

El 50% de las hipoacusias neurosensoriales presentes al nacer son de origen genético. Debemos realizar el diagnóstico diferencial con las hipoacusias no genéticas adquiridas durante la gestación, tales como las ocasionadas por la rubéola fetal, la infección por citomegalovirus, la sífilis, etc.

Algunas hipoacusias neurosensoriales de origen genético son de aparición tardía, entre la segunda y tercera década de la vida (7). Las hipoacusias hereditarias pueden ser uni o bilaterales, progresivas o no progresivas, variables en severidad y configuración audiométrica, sindrómicas o no sindrómicas (8).

Aproximadamente el 80% son de transmisión autosómica recesiva. El 18% autosómicas dominantes y 2% ligadas al sexo recesivas. Raramente pueden deberse a defectos en el ADN mitocondrial materno (2).

Se estima que existen 200 genes causales de hipoacusia hereditaria. La penetrancia del gen es variable, alterando así la expresión fenotípica (1). La pérdida auditiva puede presentarse aislada (no sindrómica) o asociarse a otras anomalías (sindrómica).

La mayoría (70%) son del tipo aisladas. Treinta por ciento forman parte de un síndrome reconocible. Las hipoacusias neurosensoriales genéticas aisladas son descritas según el modo de herencia, la edad de instalación, la presencia o ausencia de progresión y la presencia o no de déficit vestibular (1).

Existen aproximadamente 200 síndromes que pueden presentar sordera, asociada a malformaciones en otros órganos: craneofacial, esquelético, ocular, neurológico, renal, etc. Los síndromes que más frecuentemente presentan sordera son:

Autosómicos recesivos: Síndrome de Usher, Pendred, Branquio Oto Renal, Jervell Lange Nielsen.

Autosómicos dominantes: Alport, Treacher Collins, Neurofibromatosis, Stickler, Waardenburg (3).

El síndrome de Waardenburg se caracteriza básicamente por la presencia de hipoacusia neurosensorial y desórdenes pigmentarios en la piel, los ojos y el cabello. Al examen físico podemos hallar desplazamiento lateral del canto interno del ojo ("dystopia canthorum"), con fisuras palpebrales cortas. Hipoplasia de alas nasales, dorso ancho y alto, o punta cuadrada, cejas pobladas que pueden encontrarse en la línea media.

La sordera es, en la mayoría de los casos, la discapacidad más grave y generalmente es de tipo bilateral y severa, causada por defectos del órgano de Corti (5, 6).

El albinismo parcial más comúnmente está caracterizado por el mechón blanco o por ojos azules luminosos y pálidos, con estroma hipoplásico de iris. También se puede hallar heterocromía iridiana, áreas de vitíligo en la piel, otras zonas de vellos blancos. El cabello puede presentar encanecimiento prematuro. El mechón puede o no estar desde el nacimiento.

Ocasionalmente pueden hallarse alteraciones cardíacas, agangliosis colónica de Hirschprung, atresia de esófago, atresia anal, vértebras supernumerarias, escoliosis, etc.

Hageman y Delleman describen dos tipos de Waardenburg: el tipo I, con desplazamiento lateral del canto interno del ojo que se debe a una mutación en el gen PAX 3, localizado en el cromosoma 2q35. Presentan una incidencia de sordera del 25%.

El tipo II, sin desplazamiento lateral del canto interno del ojo, se debe a la mutación del gen de la microftalmía humana, en el cromosoma 3p12,3-p14,1, con una incidencia de HNS estimada en un 50%.

Existe también el tipo III (síndrome de Klein Waardenburg), que presenta hipoplasia muscular, defectos de miembros superiores, contracturas en flexión, sindactilia y el tipo IV (Waardenburg Shah) que se asocia con agangliosis colónica.

La mutación en el gen PAX 3 también sería responsable, por lo tanto tendría las mismas bases moleculares que el tipo I (9,10,14).

Conclusión Concluimos nuestro trabajo haciendo mención de la importancia de realizar un diagnóstico temprano de la hipoacusia, que es la manifestación más importante del síndrome de Waardenburg. La edad media de la primera consulta en la muestra analizada (25 meses de vida) nos habla de una demora de la misma.

Las hipoacusias se presentaron en su totalidad de forma bilateral y simétrica, la mayoría severas o profundas. Esta es la forma más frecuente de aparición (11), aunque se registran en la bibliografía consultada casos de hipoacusias unilaterales (5, 6). El antecedente familiar presente en 7 pacientes de 15 coincide con resultados en reportes revisados (12).

La ausencia de patología vestibular asociada coincide con trabajos que consideran que la incidencia de la misma es baja (6). La manifestación más importante del síndrome fue la sordera, concordando con la bibliografía consultada (5, 6) excepto el caso que presentaba mielomeningocele.

El 100% de los pacientes presentaba por lo menos una alteración pigmentaria en iris, piel o cabello, importantes estigmas para tener en cuenta ante la detección precoz de la sordera. Los estudios tomográficos resultaron en todos los casos normales, a diferencia de la bibliografía consultada, que relata hallazgos de aplasia de conducto semicircular posterior (13).

BIBLIOGRAFÍA GENERAL: Van Naarden K, Decoufle P, Caldwell K. Prevalence and characteristics of children with serious hearing impairment in metropolitan Atlanta. 1991-1993. *Pediatrics* 1999; 103:570-575.

Mhatre AN, Lalwani AK: Molecular Genetics of Deafness. *Otolaryngol Clin of North Am* 29: 421-435, 1996.

Grundfast KM: Hereditary hearing impairment in children. *Adv Otolaryngol Head and Neck Surg* 7: 29-43, 1993.

Waardenburg PJ. A new syndrome combining developmental anomalies of eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of iris and head hair and with congenital deafness. *Am. J. Hum. Gen.*,3: 195,1951

Hageman MJ. Audiometric findings in 34 patients with Waardenburg Syndrome. *J Laryngol Otol* July 1977, 91(7):575-84.

Hageman MJ, Delleman JW. Heterogeneity of Waardenburg Síndrome. *Am J Hum Gen* 1977 Sep;29(5):468-85.

Meyerhoff WL, Cass S, Schwaber MK, et al: Progressive sensorial hearing loss in children. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 110, 569-579, 1994.

Proctor CA: Understanding hereditary nerve deafness. *Arch Tolaryngol* 85: 45-62, 1967.

Asher JH, Morrell R, Freedman TB: Waardenburg Syndrome (WS): The analysis of single family with WS I mutation showing linkage to RFLP markers on Human Chromosome 2q. *Am Jornal Hum Gen* 48:43-52, 1991.

Hoth CF et al: Mutations in the human PAX 3 gen cause Klein Waardenburg Syndrome (WS III) as well as Waardenburg Syndrome type I (WS I). *Am J Human Gen* 52: 455, 1993.

Oysu C, Baserer N, Tinaz M. Audiometric findings of Waardenburg's syndrome. *Ear*

Nose Throat J 2000 Sep; 79(9): 704-9.

Sculerati N. Analysis of a cohort of children with neurosensory hearing loss using the scale systematic nomenclature. Laryngoscope 2000 May;110(5 PT1):787-98.

Jones KL. Waardenburg Syndrome Type I and II in Smith's Recognizable. Patterns of Human Malformation. Fifth edition. Page 248. Saunders Company, Philadelphia, 1997.

Lalwani A, Ali A, Randolph F et al. Point mutation in MITF gene causing Waardenburg Syndrome Type II in three generation Indian family. Am J Med Gen 80:406-409 (1998).

Laura Quantin- Médica Asistente del Servicio ORL.

Silvia Breuning- Lic. Fonoaudiología del Servicio de ORL.

Sandra Carrera Fernández- Médica Becaria del Servicio de ORL.

Ma.Eugenia Prieto- Fonoaudióloga del Servicio de ORL.

Servicio de ORL Hospital de Pediatría Juan P.Capital Federal. Buenos Aires. Argentina