




ARTÍCULO DE REVISIÓN

Implicaciones genéticas en el Síndrome de Waardenburg

Genetic implications in Waardenburg Syndrome

María Victoria Velastegui-Saltos ^{1*}, Jake Mateo Londoño-Gaibor ¹, María Ilusión Solís-Sánchez ¹

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador

*Autor para la correspondencia: mariavvs80@uniandes.edu.ec

Recibido: 27 de agosto de 2023
Aprobado: 20 de noviembre de 2023

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Waardenburg (WS) es un trastorno genético raro que ocurre en 1 de cada 40 000 habitantes, es causada por mutaciones en algunos genes, estas alteraciones genéticas provocan anomalías en el desarrollo de los tejidos derivados de las células de la cresta neural, produciendo hallazgos fenotípicos característicos como iris de color azul claro o heterocromía del iris, poliosis, y pérdida auditiva neurosensorial, entre otros. **Objetivos:** describir la patología y genética del síndrome waardenburg con criterios diagnósticos como la distopia cantorum, las anomalías pigmentarias del iris, el hipertelorismo y la conjunción de las cejas. **Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica en donde se recolectó información de publicaciones, revistas científicas indexadas por medio del buscador en PubMed Scielo y Google Scholar usando las palabras claves de investigación. **Desarrollo:** el síndrome de

Waardenburg se clasifica en diferentes grados o tipos, según los síntomas que presente el paciente: Tipo 1: (Gen PAX3, locus 2q35). **Conclusiones:** en base a la información recopilada de las revistas científicas se determinó que la herencia del síndrome de Waardenburg es autosómica dominante, los casos in novo de este síndrome poco frecuente se mencionan en la literatura médica, presentando características específicas para su detección y clasificación.

Palabras claves: Síndrome de Waardenburg, Genética, Complicaciones, Sordera Congénita, Trastorno Pigmentario

ABSTRACT

Introduction: Waardenburg syndrome (WS) is a rare genetic disorder that occurs in 1 in every 40 000 inhabitants. It is caused by mutations in some genes. These genetic alterations cause abnormalities in the development of tissues derived from neural cells,

producing characteristic phenotypic findings such as light blue iris or iris heterochromia, poliosis and sensorineural hearing loss, among others. **Objectives:** describe the pathology and genetics of Waardenburg syndrome with diagnostic criteria such as dystopia cantorum, pigmentary anomalies of the iris, hypertelorism and eyebrow conjunction. **Methods:** a bibliographic review was carried out where information was collected from publications, scientific journals indexed through the search engine in PubMed Scielo and Google Scholar using the research keywords. **Development:**

Waardenburg syndrome is classified into different degrees or types, depending on the symptoms presented by the patient: Type 1: (PAX3 gene, locus 2q35). **Conclusions:** based on the information collected from scientific journals, it is confirmed that the inheritance of Waardenburg syndrome is autosomal dominant. In novo cases of this rare syndrome are mentioned in the medical literature, presenting specific characteristics for their detection and classification.

Key words: Waardenburg Syndrome, Genetics, Complications, Congenital Deafness, Pigmentary Disorder.

Cómo citar este artículo:

Velastegui-Saltos MV, Londoño-Gaibor JM, Solís-Sánchez MI. Implicaciones genéticas en el Síndrome de Waardenburg. Gac Med Est [Internet]. 2023 [citado día mes año]; 4(25):e178. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/178>

INTRODUCCIÓN

La sordera congénita puede estar presente en más de 400 síndromes genéticos, el síndrome de Waardenburg (SW) es una de las causas más comunes de sordera congénita sindrómica caracterizada principalmente por la asociación de pérdida auditiva y cambios pigmentarios, concretamente en el pelo, la piel y el iris.⁽¹⁾ Este síndrome debe su nombre a Petrus Johannes Waardenburg (1986-1979), oftalmólogo neerlandés que fue el primero en describir la asociación entre sordera, pigmentación del iris y cambios pigmentarios del iris y el pelo, y anomalías del desarrollo de los párpados, las cejas y la raíz de la nariz, lo que hoy se conoce como Síndrome de Waardenburg tipo I.⁽²⁾

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.⁽²⁾

Representa un patrón de herencia autosómico dominante y se distingue por cuatro tipos con rasgos dominantes conferidos por variaciones en la pigmentación (color) de la piel, el cabello y el iris, distopía del cantorum, puente nasal ancho y sordera. La distopía de Cantorum (movimiento externo del ojo, es decir, mayor distancia entre los ojos) es clínica y genéticamente heterogénea debido a la expresión altamente variable de los genes



causantes. Esto explica por qué algunas personas en la familia solo tienen canas prematuras o hiperpigmentación leve de la piel. ⁽³⁾

ORPHA:3440		
<u>Nivel de clasificación: Trastorno</u>		
<i>Sinónimos:</i> -	Neonatal	<i>UMLS:</i> C3266898
<i>Prevalencia:</i> 1-9/100 000	<i>CIE-10:</i> E70.3	<i>MeSH:</i> D014849
<i>Herencia:</i> Autosómica dominante o Autosómica recesiva	<i>CIE-11:</i> EC23.2Y	<i>GARD:</i> 5525
<i>Edad de inicio o aparición:</i> Lactancia,	<i>OMIM:</i> 148820 193500 193510 600193 606662 608890 611584	<i>MedDRA:</i> 10069203

Imagen1.- Adaptado de orpha .net. disponible en línea: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=3440

Este síndrome está causado por una migración o diferenciación anormal de células de la cresta neuronal durante el desarrollo embrionario. Se describe que en periodo neonatal, los pacientes presentan anomalías en la pigmentación (mechón blanco, cejas y pestañas blancas, parches blancos en la piel y heterocromía del iris) asociadas a una obstrucción intestinal. La sordera neurosensorial es frecuente, precoz, y puede ser unilateral. El desarrollo psicomotor es normal y no presentan discapacidad intelectual, de ahí la importancia de la rehabilitación auditiva precoz. ⁽⁴⁾

Basándose en las características fenotípicas que presentan los pacientes, el SW se ha clasificado en cuatro grupos principales: SW tipo I, SW tipo II, SW tipo III o síndrome de Klein-Waardenburg, y SW tipo IV o síndrome de Waardenburg. y SW tipo IV o síndrome de Waardenburg-Shah. El tipo I y el y SW tipo II presentan características muy similares, distinguiéndose por los ángulos oculares internos separados o distopía cantorial, que sólo está presente en presente sólo en el SW tipo I ⁽³⁾. El SW tipo III es diagnosticado en pacientes que, además de las características del SW tipo I, presentan anomalías musculoesqueléticas ⁽⁶⁾. En cuanto al SW tipo IV, además de las características que presentan los pacientes con pacientes con SW tipo I, los pacientes con este tipo de síndrome también presentan signos y síntomas de enfermedad de Hirschsprung ^(5, 7, 8, 9).

El SW es un síndrome genéticamente heterogéneo, y se han encontrado varios genes se han encontrado varios genes cuyas mutaciones originan diferentes tipos de SW: el gen PAX3 está asociado con el SW tipo I y SW tipo III ^(10, 11), los genes MITF y SNAI2 están implicados en la génesis del SW tipo II ^(11, 12) y los genes EDNRB y EDN3 están asociados al SW tipo IV, y las mutaciones en el gen EDNRB también pueden originar el SW tipo II. Además, tanto el SW tipo II como el SW tipo IV pueden ser el resultado de mutaciones en el gen SOX10 ⁽¹¹⁾.

Este trabajo pretende hacer una breve revisión sobre el SW, concretamente a nivel de epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico de los grupos en los que se subdivide el SW y las alteraciones genéticas responsables de su génesis, así como su diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico. ⁽¹¹⁾ Debido a lo planteado anteriormente es objetivo de esta investigación: describir la patología y genética del síndrome waardenburg con criterios diagnósticos como la distopia cantorum, las anomalías pigmentarias del iris, el hipertelorismo y la conjunción de las cejas.

MÉTODO

Se realizó una investigación de tipo cualitativa a través de un análisis metódico de información subjetiva en donde se recolecta información de publicaciones en revistas científicas y búsqueda de información en bases de datos por medio del buscador en PubMed Scielo y Google Scholar con el objetivo de recopilar y analizar información verificada en relación al síndrome waardenburg, para realizar una revisión bibliográfica y comparar los resultados obtenidos.

También se considera una investigación de tipo descriptiva, ya que a partir de la información recolectada se analizan y detallan todos los aspectos relacionados con la epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico de los grupos en los que se subdivide el SW y las alteraciones genéticas responsables de su génesis, así como su diagnóstico diferencial, tratamiento y pronóstico.

Este trabajo se fundamenta la búsqueda de distintos resultados concretos con el fin de identificar el asesoramiento genético en espina bífida, para poder aplicarlos en los pacientes y obtener buenos resultados tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

RESULTADOS

Epidemiología

La incidencia del síndrome de Waardenburg es de 1/270 000 nacidos vivos, aunque debido a su baja penetrancia (20 %) la frecuencia total estimada es de 1/42 000 personas. Este síndrome es además el causante de hasta el 3 % de los casos de sordera neurosensorial. ⁽¹²⁾

De este síndrome, se estima que la incidencia real en la población es de 1/42 000. El SW representa aproximadamente entre el 2% y el 5% de los casos de sordera congénita ⁽⁷⁾ y del 0,9 % al 2,8 % de los casos de sordera en la población general ^(3, 4, 8, 9) y afecta a ambos sexos ⁽¹²⁾.



Implicaciones genéticas

El SW es genéticamente heterogéneo. Hasta la fecha, se han identificado mutaciones en 6 genes diferentes: *PAX3* (2q36.1), *MITF* (3p14-p13), *SNAI2* (8q11.21), *SOX10* (22q13.1), *EDNRB* (13q22.3), y *EDN3* (20q13.32). Las mutaciones en el gen *PAX3* están asociadas con el SW1 y el SW3, mientras que el gen *MITF* está mutado en los casos del SW2. En dos familias con el SW2 y albinismo ocular se ha descrito una herencia digénica de una mutación en *MITF* junto con una mutación en *TYR* (y/o el alelo hipomórfico *TYRR402Q*). Además, se han descrito deleciones en homocigosis en *SNAI2* en dos casos de SW2. En afectados por SW4 y SW2 se han observado mutaciones en *SOX10*. Asimismo, se han descrito mutaciones en los genes *EDNRB* y *EDN3* en el SW4. ⁽³⁾

Las mutaciones genéticas por las que se producen cada tipo se encuentran en distintos genes y a diferencia de los tipos I, II y III de herencia autosómica dominante, de penetrancia variable. El síndrome de Waardenburg tipo III puede asociar retraso mental y en el tipo IV sólo algunos pacientes con mutaciones en *SOX10* pueden presentar afectación neurológica adicional. ⁽¹²⁾

Basta con que uno de los dos progenitores tenga este trastorno para heredarlo. También los tipos 2 y 4 tienen un modelo de heredabilidad dominante, pero pueden heredarse siguiendo un modelo genético recesivo en el que los genes mutados pueden ocultarse durante diversas generaciones antes de ser heredados. ⁽¹⁴⁾

Manifestaciones clínicas

La incidencia mundial se estima en alrededor de 1/40 000. El síndrome de Waardenburg tipo 1 (SW1) y tipo 2 (SW2) son los tipos más comunes del síndrome de Waardenburg. El síndrome de Waardenburg tipo 3 (SW3) y tipo 4 (SW4) son menos frecuentes, con tan sólo unos pocos casos del SW3 descritos a nivel mundial hasta la fecha. El SW representa alrededor del 3 % de todos los casos institucionalizados de pérdida auditiva congénita. ⁽³⁾

Tabla 1. Los genes implicados y las manifestaciones clínicas

Gen	Locus	Manifestación clínica	Comentario
PAX3	2q35	Heterocromía del iris tanto completa como segmental o un iris azul Pigmentación de cabello. Sordera neurosensorial congénita	Característico la llamada “distopia cantorum”
MITF	3p14.1-p12.3	Sordera neurosensorial congénita. Anormalidades en la pigmentación del iris, segmental, completa o azul intenso. Pigmentación del cabello, también blanco en cejas y pestañas y mechón blanco, canas prematuras.	Encontramos dos subclases dentro de este: Subtipo A: Paladar hendido, espina bífida, vagina sin desarrollar. Subtipo B: Ausencia de afección sistémica

PAX3	2q36.1	deformidades o sindactilia	Menos común
EDN3, EDNRB y SOX10	22q13.1,20q13.32,13q22.3.	Afecciones graves neurológicas	Es muy raro y surge de la asociación de un síndrome de Waardenburg de tipo 2 con la enfermedad de Hirschsprung, siendo esta enfermedad un trastorno congénito

Tabla 1.- Adaptado de Scielo.sld disponible en línea: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=51608-89212015000300020

Sordera neurosensorial

La sordera neurosensorial es la característica más frecuente del SW, se encuentra en el 60 % de los pacientes con SW tipo I y en el 90 % de los pacientes con SW tipo II ⁽¹⁴⁾. La sordera en el SW es neurosensorial, congénita y normalmente no progresiva.

Puede variar de leve a profunda ⁽⁴⁾. La sordera del SW puede ser unilateral o bilateral. Sin embargo, la sordera bilateral es más frecuente que la unilateral, y puede ser asimétrica ⁽¹⁴⁾. La sordera profunda bilateral es la forma de presentación más común del SW tipo I y SW tipo II, pero sobre todo del tipo I.

Alteraciones pigmentarias

Iris: las alteraciones pigmentarias del iris incluyen la heterocromía completa, en la que la heterocromía parcial, en la que existe un área del iris generalmente un segmento radial, con una pigmentación diferente al resto y la completa hipocromía total, en la que el iris presenta una coloración azul cristalina. La heterocromía parcial o total del iris se ha encontrado en el 21 % al 28 % de pacientes con SW ^(15, 16). En cuanto a la heterocromía parcial, puede ser unilateral o bilateral o bilateral, y cuando es bilateral, puede ser simétrica o asimétrica. La heterocromía parcial es más frecuente en el SW tipo II en comparación con el tipo I, y puede encontrarse en el 4, 2 % de los pacientes con SW tipo I y en el 27, 5 % de los pacientes con SW tipo II ⁽¹⁷⁾. Por otra parte, hipocromía total, cuya incidencia en pacientes con SW es del 14, 9 % al 42 % ^(15, 16), es más.

Cabello: las alteraciones pigmentarias del pelo en el SW incluyen dos tipos de alteraciones: la poliosis localizada, una raya blanca común, generalmente en la línea media, región frontal, aunque puede aparecer en otras regiones como la temporoparietal, y la poliosis generalizada, menos frecuente, que puede traducirse por una canicie precoz ⁽¹⁸⁾. La poliosis localizada en la región frontal se observa entre el 17 % y el 58, 4 % de los pacientes con pacientes con SW ^(9, 15) y puede ser evidente poco después del nacimiento o aparecer más tarde. Puede persistir durante toda la vida o desaparecer al cabo de unos años. Por lo general suele causar una coloración blanquecina del cabello. Sin embargo, también puede causar una coloración rojiza o marrón ⁽⁹⁾.

En el 7 % de los casos de SW, los pacientes, en lugar de presentar poliosis localizada poliosis generalizada, en la que el cabello se vuelve gris precozmente, que suele aparecer antes de los 30 años ⁽¹⁶⁾.

Piel: entre el 8, 3 % y el 50 % de los pacientes con SW presentan cambios pigmentarios de la piel ^(13, 15, 16). con SW ^(13, 15, 16) y pueden ser de dos tipos: hipopigmentación o hiperpigmentación. Por un lado, pueden presentarse como manchas hipopigmentadas, con bordes irregulares bordes bien definidos y a veces hiperpigmentados ⁽¹⁹⁾, que contienen puntos de manchas de hiperpigmentación en su interior. Estas alteraciones de la hipopigmentación cutánea son congénitas y pueden encontrarse en la cara, el tronco o las extremidades, y suelen estar asociadas a poliosis localizadas en la región frontal. Por otra parte, estas pigmentarias pueden presentarse como máculas hiperpigmentadas, dando a la piel un aspecto "moteado", y pueden desarrollarse después del nacimiento en zonas previamente hipopigmentadas.

Distopía: la distopía corresponde a una retracción de los ángulos internos de los ojos y es la más frecuente en el SW tipo I y está presente en cerca del 99 % de los pacientes afectados ⁽¹⁵⁾. La distopía se asocia generalmente a la blefarofimosis (disminución de la longitud de la fisura palpebral) ⁽¹⁸⁾. Para el diagnóstico de la distopía se utiliza el índice W. relación entre las medidas biométricas de las distancias entre los ángulos oculares internos distancia interpupilar y entre los ángulos oculares externos, por lo que no se ve afectado por la edad, el sexo o la raza ⁽¹⁹⁾. Cuando el índice W es superior a 1, 95 se considera la existencia de distopía ⁽⁸⁾. Otras alteraciones faciales Agrandamiento de la raíz de la pirámide nasal, fusión de las cejas a nivel de la nasal y la hipoplasia de las alas nasales son características que también pueden asociadas a la distopía en el SW tipo I ⁽⁴⁾.

Otras características faciales descritas son: sutura metópica persistente y mandíbula de forma cuadrada ⁽²⁰⁾.

Otras condiciones asociadas: se han descrito otras alteraciones asociadas al SW. Los pacientes con SW tipo I tienen mayor riesgo de espina bífida ^(21, 22), escápula alada ⁽⁴⁾ y hendidura palatina ⁽²³⁾. Las alteraciones musculoesqueléticas son características del SW tipo III. EL SW tipo IV se asocia a la enfermedad de Hirschsprung y a alteraciones neurológicas como neuropatía periférica neuropatía periférica, retraso mental, ataxia cerebelosa y espasticidad en el SW tipo IV ^(24, 25).

Diagnóstico y clasificación

Los criterios diagnósticos del síndrome de Waardenburg son clínicos. Considerándose válido el diagnóstico cuando existen dos criterios mayores o uno mayor y dos menores. Los criterios mayores son: sordera neurosensorial congénita, alteraciones pigmentarias del iris, hipopigmentación del cabello (mechón de cabello blanco), familiar de primer grado afectado y distopia cantorum. Los criterios menores son: manchas cutáneas

hipopigmentarias, sinofidria, raíz nasal ancha, orificios nasales antevertidos, poliosis y filtro labial corto.⁽²²⁾

Basándose en las características físicas que presentan los pacientes, el SW fue clasificado en cuatro grupos principales: SW de tipo I, SW de tipo II, SW de tipo III o síndrome de Klein-Waardenburg y SW de tipo IV o síndrome de Waardenburg. tipo IV o síndrome de Waardenburg-Shah. Así pues, el diagnóstico del SW es un diagnóstico clínico ⁽⁸⁾, y a continuación se presentan los criterios utilizados para su diagnóstico. A continuación, se presentan los criterios utilizados para su diagnóstico.

Tabla 2. Adaptado de GAES

Tipo	Implicación clínica	Genes asociados
Tipo 1	1. Sordera neurosensorial congénita 2. Cambios pigmentarios del iris: a. Heterocromía completa - dos iris de colores diferentes b. Heterocromía parcial o segmentaria - segmentos de pigmentación azul o marrón en uno o ambos iris pigmentación marrón en uno o ambos iris c. Hipocromía total - iris azul cristalino 3. Poliosis localizada, generalmente en la región frontal 4. Distopía (índice W > 1,95) 5. Familiar de primer grado afectado	GEN PAX3.
TIPO III	anomalías musculoesqueléticas de las extremidades superiores. Los pacientes presentan contracturas e hipoplasia muscular de los miembros superiores	gen PAX3.
TIPO IV	Presentan disminución de la velocidad de conducción nerviosa responsable de una disminución de la masa muscular o atrofia y también arreflexia	EDNRB y GENES EDN3

Fuente disponible en línea: <https://www.gaes.es/enfermedades-oido/enfermedades-discapacidad-auditiva/sindrome-de-waardenburg>

Veamos ahora en el síndrome de Waardenburg cuál es el cromosoma afectado: El síndrome de Waardenburg es una enfermedad genéticamente heterogénea: en las personas diagnosticadas con este trastorno se han identificado mutaciones en 6 genes diferentes: PAX3 (2q36.1), MITF (3p14-p13), SNAI2 (8q11.21), SOX10 (22q13.1), EDNRB (13q22.3), y EDN3 (20q13.32).⁽²³⁾

Algunas de estas mutaciones se asocian con los tipos 1 y 3 del síndrome, que siguen un esquema autosómico dominante y hereditabilidad: basta con que uno de los dos progenitores tenga este trastorno para heredarlo. También los tipos 2 y 4 tienen un modelo de hereditabilidad dominante, pero pueden heredarse siguiendo un modelo genético recesivo en el que los genes mutados pueden ocultarse durante diversas generaciones antes de ser heredados.⁽²³⁾

Se considera que la incidencia mundial es de 1 caso cada 20 000-40 000 personas. El síndrome de Waardenburg de tipo 1 y 2 es el más habitual, mientras que el tipo 3 y 4 es más raro. En total, el síndrome es responsable de aproximadamente el 3% de todos los casos de pérdida auditiva congénita. ⁽²³⁾

El síndrome de Waardenburg se clasifica en diferentes grados o tipos que van del tipo I al tipo IV, los más frecuentes son el tipo 1 y el tipo 2. Los tipos 3 y 4 son denominados síndrome de Klein-Waardenburg o pseudo-Waardenburg y Shah-Waardenburg respectivamente. Este síndrome es autosómico dominante para los tipos 1, 2, 3 y recesivo para el tipo 4; casos aislados no familiares sugieren mutaciones espontáneas.

Además, asociada a la neuropatía, existe también una neuropatía central que provoca ataxia cerebelosa, nistagmo, espasticidad, retraso mental, retraso mental neonatal, arreflexia. retraso mental, hipotonía neonatal, hipoventilación o convulsiones ^(24, 25). Tratamiento y pronóstico.

No existe un tratamiento específico y eficaz para el SW. El tratamiento del SW es signos y síntomas específicos de cada individuo y en ocasiones puede ser necesario coordinar equipos multidisciplinarios puede ser necesario coordinar equipos multidisciplinarios compuestos por otorrinolaringólogos, dermatólogos, oftalmólogos, ortopedistas gastroenterólogos, fisioterapeutas y/u otros profesionales sanitarios ⁽²⁶⁾.

El reconocimiento precoz de la sordera neurosensorial es extremadamente importante para el desarrollo psicológico y social del niño con SW ⁽¹³⁾, siendo que con la corrección de los déficits auditivos mediante la implantación coclear, los pacientes con SW deberían poder llevar una vida normal ⁽²⁷⁾. Por lo tanto, el SW tiene un buen pronóstico. Sin embargo, pacientes con SW tipo III, ya que pueden necesitar cirugías ortopédicas de corrección y los pacientes con SW tipo IV, porque corren el riesgo de sufrir complicaciones de la enfermedad de Hirschsprung la enfermedad de Hirschsprung puede presentar una mayor morbilidad y mortalidad ⁽³⁰⁾.

La mayoría de los pacientes afectados tienen una esperanza de vida normal. Con respecto a la deficiencia auditiva en los tipos I, III y IV suele permanecer estacionaria mientras que en el tipo II puede ser progresiva. Su diagnóstico precoz es importante para un adecuado desarrollo del lenguaje, educación y los problemas psicológicos que pueda ocasionar. En el tipo III las alteraciones óseas y musculares pueden ser incapacitantes y requerir tratamiento ortopédico y el caso del tipo IV es necesaria la cirugía para la enfermedad de Hirschsprung. ⁽³⁰⁾ Se debe buscar asesoramiento genético para los futuros padres con antecedentes familiares de síndrome de Waardenburg.

Los tratamientos más habituales incluyen: implantes cocleares o audífonos para la pérdida auditiva; intervenciones quirúrgicas para prevenir o eliminar las oclusiones intestinales; intervenciones quirúrgicas para corregir la fisura palatina o el labio leporino; tratamientos

cosméticos para el cabello y la piel; apoyo psicológico y refuerzo escolar durante la etapa formativa.⁽¹⁴⁾

El síndrome de Waardenburg es un raro desorden autosómico dominante caracterizado por manifestaciones clínicas de albinismo parcial, sordera congénita bilateral, anomalías en el desarrollo de las áreas interoculares y otras anormalidades del desarrollo.⁽²⁶⁾

Otras malformaciones que pueden aparecer asociadas a las características de este síndrome son: meningocele, alteraciones cardíacas, atresia anal y malformaciones uterinas y vaginales. En el caso presentado existía una comunicación interventricular, y aunque no hemos encontrado otros casos descritos en la literatura especializada, hipospadias peneana y criptorquidia bilateral.⁽¹²⁾

El síndrome de Waardenburg tipo 1 (SW1), caracterizado por sordera o hipoacusia, distopia cantorum, alteraciones pigmentarias del iris (heterocromía total del iris, o parcial o isohipocromía (ambos ojos azules, pálidos o poco brillantes) y el cabello. Más del 90 % de los individuos tienen mutaciones en el gen PAX3, lo cual evidencia la heterogeneidad de locus.⁽⁴⁾

CONCLUSIONES

En base a la información recopilada de las revistas científicas se determinó que la herencia del síndrome de Waardenburg es autosómica dominante, los casos *in novo* de este síndrome poco frecuente se mencionan en la literatura médica, presentando características específicas para su detección y clasificación. El diagnóstico precoz ayuda a contribuir con un estilo de vida adecuado y por consecuencia un mejor pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang L, Qin L, Li T, Liu H, Ma L, Li W, et al. Prenatal diagnosis and genetic counseling for Waardenburg syndrome type I and II in Chinese families. *Mol Med Rep* [Internet]. 25 de Octubre de 2017 [citado 22 de Febrero de 2019]; Disponible em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.7874>
2. Medigraphic.com. [cited 2023 Mar 18]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pinar/rcm-2012/rcm123n.pdf>
3. INSERM US14 -- TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS. Orphanet: Síndrome de Waardenburg [Internet]. Orpha.net. [cited 2023 Mar 18]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=3440
4. Santana Hernández EE, Tamayo Chang VJ. Síndrome Waardenburg. Presentación de una familia afectada. *Gac médica espiritana* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 18];17(3):181–



6. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1608-89212015000300020

5. Song J, Feng Y, Acke FR, Coucke P, Vleminckx K, Dhooge IJ. Hearing loss in Waardenburg syndrome: a systematic review: Hearing loss in Waardenburg syndrome. Clin Genet. Abril de 2016;89(4):416–25.

6. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. J Med Genet. 1 de Agosto de 1997;34(8):656–65.

7. Milunsky JM. Waardenburg Syndrome Type I. Em: Adam MP, Ardinger HH Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993 [citado 22 de Fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1531/>

8. Zaman A, Capper R, Baddoo W. Waardenburg syndrome: more common than you think! Clin Otolaryngol. Fevereiro de 2015;40(1):44–8.

9. Nayak CS, Isaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg síndrome Ann Otol Rhinol Laryngol. Setembro de 2003;112(9 Pt 1):817–20.

10. Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, Arnos KS, Asher JH, 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. Maio de 1992;50(5):902–13.

11. Reed WB, Stone VM, Boder E, Ziprkowski L. Pigmentary disorders is association with congenital deafness. Arch Dermatol. Fevereiro de 1967;95(2):176–86.

12. Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Harris R, Balling R, Gruss P, et al. Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. Nature. 13 de Fevereiro de 1992;355(6361):635–6

13. Abril Molina A, González Carretero A, Miras Baldó MJ, Narbona López E. Alteraciones de la pigmentación cutánea asociadas a obstrucción intestinal. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2007 [cited 2023 Mar 18];66(4):429–30. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-alteraciones-pigmentacion-cutanea-asociadas-obstruccion-articulo-resumen-13101257>

14. Tassabehji M, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. Nat Genet. Novembro de 1994;8(3):251–5.



15. Síndrome de Waardenburg [Internet]. Gaes. [cited 2023 Mar 18]. Available from: <https://www.gaes.es/enfermedades-oido/enfermedades-discapacidad-auditiva/sindrome-de-waardenburg>
16. Newton V. Hearing loss and Waardenburg's syndrome: implications for genetic counselling. J Laryngol Otol. Fevereiro de 1990;104(2):97–103.
17. 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. Setembro de 1951;3(3):195–253.
18. Goldberg MF. Waardenburg's syndrome with fundus and other anomalies. J Arch Ophthalmol Chic Ill 1960. Dezembro de 1966;76(6):797–810.
19. Liu XZ, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type II: phenotypic findings and diagnostic criteria. Am J Med Genet. 2 de Janeiro de 1995;55(1):95–100.
20. Dias Ó. Surdez Infantil: Estudo Clínico e Epidemiológico [Dissertação de Doutoramento]. [Hospital de Santa Maria]: Faculdade de Medicina Universidade de Lisboa; 1990.
21. Arias S, Mota M. Apparent non-penetrance for dystopia in Waardenburg síndrome type I, with some hints on the diagnosis of dystopia canthorum. J Genet Hum. Junho de 1978;26(2):103–31.
22. Fisch L. Deafness as part of an hereditary syndrome. J Laryngol Otol. Junho de 1959;73:355–82.
23. Abril Molina A, González Carretero A, Miras Baldó MJ, Narbona López E. Alteraciones de la pigmentación cutánea asociadas a obstrucción intestinal. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2007 [cited 2023 Mar 18];66(4):429–30. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-alteraciones-pigmentacion-cutanea-asociadas-obstruccion-articulo-resumen-13101257>
24. Pantke OA, Cohen MM. The Waardenburg syndrome. Birth Defects Orig Artic Ser. Junho de 1971;7(7):147–52.
25. Síndrome de Waardenburg [Internet]. Gaes. [cited 2023 Mar 18]. Available from: <https://www.gaes.es/enfermedades-oido/enfermedades-discapacidad-auditiva/sindrome-de-waardenburg>
26. Touraine RL, Attié-Bitach T, Manceau E, Korsch E, Sarda P, Pingault V, et al. Neurological phenotype in Waardenburg syndrome type 4 correlates with novel SOX10



truncating mutations and expression in developing brain. *Am J Hum Genet.* Maio de 2000;66(5):1496–503.

27. Inoue K, Shilo K, Boerkoel CF, Crowe C, Sawady J, Lupski JR, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy, central dysmyelination, and WaardenburgHirschsprung disease: phenotypes linked by SOX10 mutation. *Ann Neurol.* Dezembro de 2002;52(6):836–42.

28. Mullaney PB, Parsons MA, Weatherhead RG, Karcioğlu ZA. Clinical and morphological features of Waardenburg syndrome type II. *Eye Lond Engl.* 1998;12 (Pt 3a):353–7.

29. Parapar Tena SI. Síndrome de Waardenburg. Presentación de un caso con glaucoma pigmentario. *Rev Mex Oftalmol [Internet].* 2017 [cited 2023 Mar 18];91(6):321–6. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-oftalmologia-321-articulo-sindrome-waardenburg-presentacion-un-caso-S0187451916300324>

30. Klein D, Opitz JM. Historical background and evidence for dominant inheritance of the Klein-Waardenburg syndrome (type III). *Am J Med Genet.* 1983;14(2):231–9.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

MVVS, JMLG y MISS: participaron en la conceptualización, curación de datos, redacción, redacción del borrador original, revisión y edición.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

