

## **Síndrome Waardenburg Tipo I condición inusual en población pediátrica. A propósito de un caso**

### **Waardenburg Syndrome Type I unusual condition in pediatric population.**

Espín, Valeria \*; Barriga, Johanna \*\*; Aldás, María \*\*\*; Vargas, Verónica \*\*\*\*

\*Médico General. Médico Posgradista en Atención Primaria de la salud mención Gerontología de la Universidad Técnica de Ambato.

\*\*Médico Residente de Pediatría del Hospital General Docente Ambato, Ecuador.

\*\*\*Médico Residente de Pediatría del Hospital General Docente Ambato, Ecuador.

\*\*\*\*Médico Residente de Anestesiología del Hospital General Docente Ambato, Ecuador.

[joha\\_969@hotmail.com](mailto:joha_969@hotmail.com)

#### **Resumen.**

**Introducción:** El síndrome de Waardenburg (SW) es un trastorno genético poco frecuente con una incidencia de 1 por 40000 habitantes. Es originado por mutaciones en múltiples genes; estas alteraciones genéticas ocasionan anomalías en el desarrollo de los tejidos derivados de las células de la cresta neural y producen hallazgos fenotípicos característicos como iris de color azul claro o heterocromía del iris, poliosis, sordera neurosensorial, entre otros.

**Objetivo:** Describir un caso clínico poco frecuente con hallazgos clínicos típicos del síndrome de Waardenburg tipo 1.

**Material y métodos** Estudio descriptivo, retrospectivo, presentación de un caso clínico.

**Resultados:** Se presenta un caso clínico de un pre-escolar masculino, de 3 años de edad, con antecedentes patológicos familiares: abuelo paterno, padre y hermano paterno con probable antecedente genético de SW. Se establece la importancia del índice W en el diagnóstico y clasificación del síndrome. Los hallazgos aquí reportados muestran la variabilidad de las manifestaciones fenotípicas según la clasificación. Así contribuye a un diagnóstico precoz y oportuno para actuar en beneficio de la salud de los niños.

**Conclusiones:** El Síndrome de Waardenburg que se presenta en este caso clínico es de tipo 1, hallazgo inusual en Pediatría, se diferencia del tipo 2 clínicamente por la distopía cantorum, que es característica de WS tipo 1, se reporta este caso con el fin de contribuir en el diagnóstico precoz y a una calidad de vida.

**Palabras clave:** Síndrome de Waardenburg, Dermatitis

#### **Abstract.**

**Introduction:** Waardenburg syndrome (SW) is a rare genetic disorder with an incidence of 1 per 40,000 inhabitants. It is caused by mutations in multiple genes; these genetic alterations cause abnormalities in the development of tissues derived from neural crest cells and produce characteristic phenotypic findings such as light blue irises or iris heterochromia, poliosis, sensorineural deafness, among others.

**Objective:** Describe a clinical case of Waardenburg Syndrome

**Material and methods:** Descriptive, retrospective study, presentation of a clinical case.

**Results:** We present a clinical case of a 3-year-old male pre-schooler with a family history: paternal grandfather, father and paternal brother with a probable genetic history of SW. The importance of the W index in the diagnosis and classification of the syndrome is established. The findings reported here show the variability of phenotypic manifestations according to classification. Thus, it contributes to an early and timely diagnosis to act for the benefit of children's health.

**Conclusions:** Waardenburg Syndrome presented in this clinical case is type 1, an unusual finding in Pediatrics. It differs from type 2 clinically by cantorum dystopia, which is characteristic of WS type 1. This case is reported in order to contribute to early diagnosis and contribution to a better quality of life.

Keywords: Waardenburg Syndrome, Dermatosis

Recibido: 18-6-2020

Revisado: 19-7-2020

Aceptado: 10-9-2020

## Introducción.

El síndrome de Waardenburg es una genodermatosis rara que afecta a 1: 4.000 niños, está presente en aproximadamente el 3% de todos los pacientes con sordera congénita. Es causada por una migración anormal de melanoblastos del neuroectodermo. Hay 4 tipos de WS (1 y 3 que son autosómico dominante; 2 y 4 son dominante o recesivo). El tipo 2 difiere del tipo 1 debido a la ausencia de distopia canthorum. El tipo 3 se asocia con anomalías musculoesqueléticas y el tipo 4 con la enfermedad de Hirschsprung (1)(5)(12).

Seis genes están involucrados en este Trastorno hereditario, incluido PAX3 (que codifica el cuadro pareado) 3 factor de transcripción), MITF (asociado a microftalmia factor de transcripción), SOX10 (que codifica el factor de transcripción Sry box 10), EDNRB (receptor de endotelina tipo B), EDN3 (endotelina 3) y SNAI2 (homólogo de SNAI1) (7)(10).

El síndrome de Waardenburg tipo I (WS1) es un trastorno auditivo-pigmentario que comprende pérdida auditiva neurosensorial congénita y trastornos pigmentarios del iris, el cabello y la piel, junto con distopía de córnea (desplazamiento lateral del canto interno) (4)(23)(26).

La pérdida auditiva en WS1, observada en aproximadamente el 60% de los afectados. Es congénito, típicamente no progresivo, ya sea unilateral o bilateral, y neurosensorial. Más comúnmente, la pérdida auditiva en WS1 es bilateral y profunda (> 100 dB) (13). La mayoría de los individuos con WS1 tienen poliosis o cabello canoso temprano antes de los 30 años. La poliosis es observada en aproximadamente el 45% de los individuos, es la anomalía de pigmentación del cabello más común observada en WS1 (15)(21).

Los individuos afectados pueden tener heterocromía irídica completa, heterocromía parcial / segmentaria o hipólisis o iris azul brillante. La leucoderma congénita se observa con frecuencia en la cara, el tronco o las extremidades (5, 16, 19, 29).

El síndrome de Waardenburg tipo I (WS1) se hereda de manera autosómica dominante. La

mayoría de los casos tienen un padre afectado. La descendencia de un individuo con WS1 tiene un 50% de probabilidad de heredar la variante patógena (2). Si se identificó la variante patógena en un miembro de la familia afectado, las pruebas prenatales para embarazos con mayor riesgo pueden estar disponibles en un laboratorio clínico que ofrezca pruebas para esta enfermedad / gen o pruebas prenatales personalizadas. Aunque esta prueba puede determinar si el feto ha heredado el PAX3, no puede determinar las manifestaciones clínicas o su gravedad (3)(17)(19).

El diagnóstico de WS1 se establece mediante un examen físico para los criterios clínicos que incluyen: pérdida auditiva neurosensorial, cambios pigmentarios en el cabello y los ojos, distopía cantorum y características faciales específicas (6). La identificación de una variante patógena PAX3 heterocigótica mediante pruebas genéticas moleculares establece el diagnóstico si las características clínicas no son concluyentes (8)(9).

El manejo de la pérdida auditiva depende de su severidad; la implantación coclear se ha utilizado con éxito en individuos con WS1.

Si se conoce la variante patógena de PAX3 específica de la familia, las pruebas genéticas moleculares de los familiares en riesgo permiten la detección temprana de las personas con riesgo de pérdida auditiva (18) (25).

Se recomienda la suplementación con ácido fólico en el embarazo para las mujeres con mayor riesgo de tener un hijo con WS1 debido a un posible riesgo de defectos del tubo neural en asociación con WS1.(30)

## Objetivo

Describir un caso clínico poco frecuente con hallazgos clínicos típicos del síndrome de Waardenburg tipo 1.

## Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico de síndrome de Waardenburg tipo 1.

## Resultados

Descripción del caso clínico

Paciente masculino, pre-escolar, de 3 años, nacido en Venezuela, residente en Ambato-Ecuador, con antecedentes patológicos familiares: abuelo paterno, padre y hermano paterno con probable antecedente genético de Síndrome de Waardenburg; ingresa por presentar desde hace 6 meses, crisis convulsivas, el primer episodio ocurrido en Venezuela tipo tónico-clónico, con desviación de la mirada, con duración de 60 segundos, el segundo episodio hace un mes con iguales características clínicas y la última ocasión hace 24 horas presenta dos crisis convulsivas, tónico-clónico, con relajación de esfínter, trismo, con duración de 4 a 5 minutos con un intervalo de 20 minutos entre cada episodio. Paciente vigil, hidratado, afebril, frecuencia cardíaca 115 lpm, frecuencia respiratoria 26 rpm, saturación de O<sub>2</sub> 95%, temperatura axilar 36,8°C, cabello con poliosis, puente nasal ligeramente deprimido, distopia cantorum, hipertelorismo con epicanto, heterocromía iridum parcial de ojo derecho. Agudeza visual ojo derecho: 20/30, ojo izquierdo: 20/30, fondo de ojo sin alteraciones. En la paraclínica al ingreso demuestra: leucocitos: 8400, neutrófilos: 32.0%, linfocitos: 53,1%, monocitos: 5,5%, eosinófilos: 2,5% y basófilos: 0,3%. PCR: 0, sodio: 144mEq/L, Potasio: 4,8 mEq/L, Cloro: 104 mEq/L. Se instauro tratamiento a base de: antibioticoterapia intravenosa (Ampicilina + Sulbactam 200mg/kg/día), Complejo B 5ml vía oral, Ácido fólico 1 mg vía oral, con remisión de los síntomas respiratorios a las 48 horas. La interconsulta de oftalmología para detectar cualquier otra característica o trastorno, sin encontrar ninguna otra alteración.

**Figura 1:** Poliosis



**Fuente:** Datos tomados de la historia clínica

**Figura 2:** Hipertelorismo y epicanto.



**Fuente:** Datos tomados de la historia clínica

**Figura 3:** Heterocromía iridum



**Fuente:** Datos tomados de la historia clínica

### Discusión.

Este caso clínico presenta un síndrome poco frecuente que es un hallazgo inusual en el servicio de Pediatría. El Síndrome de Waardenburg que se presenta es el de tipo 1, se diferencia del tipo 2 clínicamente por la distopia cantorum, que es característica de WS tipo 1 (WS1) y está ausente en WS tipo 2 (WS2) (20). Esta condición es causada por la ausencia de melanocitos en la piel, cabello y ojos, vascularización de la cóclea, y se clasifica como un trastorno del desarrollo de las células de la cresta neural (22).

Existe una gran variabilidad de la expresión inter e intrafamiliar. Además existen algunos afectados que presentan una mutación de novo. (27)

El paciente no presentó hipoacusia, pero puede desarrollarla posteriormente con la edad, es importante controles posteriores para determinar este criterio importante. Las manifestaciones clínicas son específicas cumpliendo con los criterios para el WS tipo I. Durante la evaluación no se logró contar con pruebas de secuenciación genética, para el estudio del caso y de los familiares, debido a la dificultad del acceso a las mismas.

Este caso reportado contribuye a lograr un diagnóstico precoz y oportuno mediante las manifestaciones clínicas específicas, anamnesis y así poder actuar en beneficio de la salud de los niños.

Dentro del manejo integral y tratamiento se recomienda diferentes tipos de terapias en especial

la auditiva, para ayudar y contrarrestar la pérdida auditiva progresiva. Además de una terapia efectiva de lenguaje para mejorar sobre todo la comunicación y también las habilidades cognitivas. El resto de manifestaciones asociadas podrán ser tratadas según sus características de presentación e intensidad de las mismas. Siendo así que los individuos afectados con este síndrome que han recibido todas las ayudas mencionadas cuentan con un buen pronóstico. (28)(29).

### Conclusiones

La herencia del síndrome de Waardenburg es autosómica dominante, los casos de 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

- Santana Hernández Elayne Esther, Tamayo Chang Victor Jesús. Síndrome Waardenburg. Presentación de una familia afectada. *Gac Méd Espirit* [Internet]. 2015 Dic [citado 2019 Abr 29] 17(3): 181-186. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&id=S160889212015000300020&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&id=S160889212015000300020&lng=es)
- Duque G, Ramírez J, Saldarriaga G. (2016). Síndrome de Waardenburg tipo I en gemelos monocigóticos y su familia. *Rec.Fac.Med*, 64(2).265-71.
- Li W, Mei L, Chen Z, Cai X, Liu Y, Men M, Liu X, Yan D, Ling J, Feng Y. (2019). Gew Genotypes and Phenotypes in Patients with 3 Subtypes of Waardenburg Syndrome Identified by Diagnostic Next-Generation Sequencing. *Neural Plasticity*. Doi: 10.1155 / 2019/7143458.
- Jalilian N, Tabatabaiefar M, Yazdanpanah M, Darabi E, Bahrami T, Zekri A, Noori-Daloi M. (2018). Evaluación genética y clínica integral del síndrome de Waardenburg tipo II en un conjunto de pacientes iraníes. *Int J Mol Cell Med*, 7 (1). 17-23. doi: 10.22088 / IJMCM.BUMS.7.1.17.
- Kassem H, Ahmado M, Alganameh S. (2018). Un caso raro de siete hermanos con síndrome de Waardenburg: reporte de un caso. *J Med Case Rep*, 12 (1). 192. doi: 10.1186 / s13256-018-1704-1.
- Chen K, Zhan Y, Wu X, Zong L, Jiang H. (2017). El mosaicismo germinal de la mutación PAX3 causó el síndrome de Waardenburg tipo I. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 104. 200-204. doi: 10.1016 / j.ijporl.2017.11.011. Epub 2017 16 de noviembre.
- Ideura, M., Nishio, S. Y., Moteki, H., Takumi, Y., Miyagawa, M., Sato, T., & Ito, T. (2019). Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan. *Scientific reports*, 9(1), 1-13.
- Saleem MD. Biology of human melanocyte development, Piebaldism, and Waardenburg syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2019; 36(1):72-84. doi:10.1111/pde.13713
- Dave TV, Pappuru RR, Dave VP. When color matters: Waardenburg syndrome. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(1):135. doi:10.4103/ijo.IJO\_889\_18
- Madiha M, Khaled K. Syndrome de Waardenburg [Waardenburg syndrome]. *Pan Afr Med J*. 2015; 20:427. Published 2015 Apr 29. doi:10.11604/pamj.2015.20.427.6209
- Minami SB, Nara K, Mutai H, et al. A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome. *Gene*. 2019; 704:86-90. doi:10.1016/j.gene.2019.04.023
- Bocángel MAP, Melo US, Alves LU, et al. Waardenburg syndrome: Novel mutations in a large Brazilian sample. *Eur J Med Genet*. 2018; 61(6):348-354. doi:10.1016/j.ejmg.2018.01.012
- Rosa Júnior M, Santana LM, Ramos BF, Ramos HF. Teaching NeuroImages: Waardenburg syndrome type 2. *Neurology*. 2019; 92(16):e1935-e1936. doi:10.1212/WNL.0000000000007318
- Santos, M. M. D. S., De Melo, C. B., Vieira, E. C., De Paiva, R. A. D. A., & Leite, E. M. I. RC49-Síndrome de waardenburg: Relato de un caso familiar do tipo iii. *Ao Presidente da Associação Médica Brasileira—Piauí*, 105.
- Morán Martín, Y., Menéndez Hernández, Y. C., & Dencas, M. G. (2019). Manifestaciones oftalmológicas compatibles con el síndrome de Waardenburg. *Revista Cubana de Oftalmología*, 32.
- Coria Lorenzo, J. D. J. (2019). Absceso cerebral por *Streptococcus pyogenes*, asociado a síndrome de Waardenburg-Klein. Informe de un caso y revisión de la literatura.
- Quintana Mirabal, S. E., Morales Peralta, E., Torres Fortuny, A., Paz Cordovés, A., Morales Jiménez, E. L., Martín García, Y., & González Sánchez, G. A. (2016). Implante coclear en niños con hipoacusia de causa genética por Síndrome Waardenburg y mutación 35delG. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 15(3), 335-347.

18. Castro Pérez, F., Ramos Cruz, M., Martínez Caballero, M., & Cruz Menor, M. (2016). Caracterización de la hipoacusia en casos con síndrome de Waardenburg. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 20(2), 220-225.
19. da Costa Junior, E. R., Araújo, M. P. M., Silva, K. S. X., & da Silva, J. R. (2016). SÍNDROME DE WAARDENBURG: O QUE HÁ PARA ALÉM DAS SIGNIFICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS? *Anais do Seminário Nacional de Educação Especial e do Seminário Capixaba de Educação Inclusiva*, 1, 889-894.
20. Tena, S. I. P. (2017). Síndrome de Waardenburg. Presentación de un caso con glaucoma pigmentario. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 91(6), 321-326.
21. DEL RÍO, P. I. N. A. R. (2017). Título: Caracterización fenotípica con énfasis en la audición, prevalencia y atención integral del Síndrome de Waardenburg (Doctoral dissertation, UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS).
22. Akutsu Y, Shirai K, Takei A, et al. A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel SOX10 mutation. *Am J Med Genet A*. 2018; 176(5):1195-1199. doi:10.1002/ajmg.a.38657
23. Barashkov NA, Romanov GP, Borisova UP, et al. A rare case of Waardenburg syndrome with unilateral hearing loss caused by nonsense variant c.772C>T (p.Arg259\*) in the MITF gene in Yakut patient from the Eastern Siberia (Sakha Republic, Russia). *Int J Circumpolar Health*. 2019; 78(1):1630219. doi:10.1080/22423982.2019.1630219
24. Wang L, Qin L, Li T, et al. Prenatal diagnosis and genetic counseling for Waardenburg syndrome type I and II in Chinese families. *Mol Med Rep*. 2018; 17(1):172-178. doi:10.3892/mmr.2017.7874
25. Morimoto N, Mutai H, Namba K, Kaneko H, Kosaki R, Matsunaga T. Homozygous EDNRB mutation in a patient with Waardenburg syndrome type 1. *Auris Nasus Larynx*. 2018; 45(2):222-226. doi:10.1016/j.anl.2017.03.022
26. Kumawat D, Kumar V, Sahay P, Nongrem G, Chandra P. Bilateral asymmetrical partial heterochromia of iris and fundus in Waardenburg syndrome type 2A with a novel MITF gene mutation. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(9):1481-1483. doi:10.4103/ijo.IJO\_181\_19
27. Patil A, Prathyusha L, Patil M. Shah-Waardenburg syndrome: a case highlighting the importance of a holistic approach to assessing a child. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017:bcr2017222313. Published 2017 Dec 22. doi:10.1136/bcr-2017-222313
28. Bogdanova-Mihaylova P, Alexander MD, Murphy RPJ, Murphy SM. Waardenburg syndrome: a rare cause of inherited neuropathy due to SOX10 mutation. *J Peripher Nerv Syst*. 2017; 22(3):219-223. doi:10.1111/jns.12221
29. Niu Z, Li J, Tang F, et al. Identification and functional analysis of a novel mutation in the PAX3 gene associated with Waardenburg syndrome type I. *Gene*. 2018; 642:362-366. doi:10.1016/j.gene.2017.11.035
30. Stevenson RE, Vincent V, Spellicy CJ, Friez MJ, Chaubey A. Biallelic deletions of the Waardenburg II syndrome gene, SOX10, cause a recognizable arthrogryposis syndrome. *Am J Med Genet A*. 2018; 176(9):1968-1971. doi:10.1002/ajmg.a.40362
31. Suzuki N, Mutai H, Miya F, et al. A case report of reversible generalized seizures in a patient with Waardenburg syndrome associated with a novel nonsense mutation in the penultimate exon of SOX10. *BMC*.