

POLICLÍNICO COMUNITARIO DOCENTE “DR TOMÁS ROMAY”. ARTEMISA

SÍNDROME DE KLEIN-WAARDENBURG: PRESENTACIÓN DE UNA FAMILIA.

Dra. Lourdes M. Moreno Pérez¹, Dr. Felipe Herrera Ramos², Téc. Ediel Peraza Martínez³.

1. Especialista de I grado en Oftalmología
2. Especialista de I grado en Pediatría. Instructor
3. Técnico en Informática

Colaboradora: Romina Herrera Moreno
Estudiante de 6to año de Medicina.

RESUMEN

Se reporta la presencia de una familia portadora del síndrome de Klein-Waardenburg en el municipio de Artemisa existiendo varios miembros afectados con diversos grados de expresividad en las tres últimas generaciones de esta enfermedad infrecuente, autonómica dominante que cursa con cierto grado de discapacidad cuando aparece la hipoacusia neurosensorial. No se pudo clasificar a los enfermos según las variantes del Síndrome, pues los mismos carecían de estudios genéticos. Se expone además una revisión bibliográfica de los aspectos genéticos que dan lugar a la aparición del síndrome.

Descriptores DeCS: **SINDROME DE WAARDENBURG/genética; SINDROME DE WAARDENBURG/fisiopatología; IRIS; SORDERA**

INTRODUCCIÓN.

El síndrome de Klein-Waardenburg o síndrome de Fijación Embrionaria fue descubierta en 1951 y se define como una rara enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable y varios tipos clínicos conocidos (WSI, WSII, WSIII y WSIV) teniendo una incidencia de 1 en 40000 habitantes y un 50% de riesgos de heredar la enfermedad los hijos de progenitores enfermos; no así los miembros sanos los cuales no transmiten la enfermedad a sus descendientes.

Ambos sexos tienen la misma probabilidad de transmitirlos^{1,2}. Este síndrome se caracteriza por presentar signos oculares y generales. Dentro de los primeros se encuentran la hiperplasia de la

porción interna de las cejas, el aumento de la distancia interpupilar, hipodesarrollo de las órbitas, desplazamiento lateral de los ángulos internos y puntos lagrimales, blefarofimosis, hipoplasia de la carúncula, engrosamiento del tarso, epicanto, y **heterocromía del iris**.

Dentro de los signos generales, se puede encontrar: **hipoacusianeurossensorial, Raíz nasal ancha y alta, Braquicefalia, Cabello albinótico**, Albinismo parcial, y Anomalía en las extremidades superiores^{3,4}. Se destacan en negritas los rasgos más característicos.

Características genéticas: La enfermedad es causada por un desarrollo defectuoso de la Cresta Neural (Neorocrestopatía), lo que conlleva a una alteración en la función de la misma. Este Síndrome presenta cuatro variantes en dependencia de la alteración genética y de la presencia o ausencia de síntomas adicionales^{1,5}.

El Síndrome de Klein-Waardemburg tipo I y tipo III son debidos a mutaciones en el gen PAX3 (2q,35)⁵⁻⁸. Lo característico del tipo I es la DistopiaCanthorum⁹. Lo del tipo III es una Deleción Heterocigótica en el gen PAX3 caracterizado por grandes anomalías músculo-esqueléticas en asociación con rasgos faciales comunes con el tipo I.

En un estudio realizado en Bélgica se reporta una familia con lesión Heterocigótica 13-bp en el par dominante del gen PAX3¹⁰.

El Síndrome de Klein-Waardemburg tipo II es heterogéneo estando causado por mutación en el factor de transcripción microftalmía asociada (MITF), esencial para la diferenciación melanocítica. La alteración específicamente está en la región 8p23 (Gen OC2) lo que se demuestra que el OC2 estimula la expresión del MITF siendo este un gen candidato y no causa común del síndrome. Este tipo presente alteraciones sensoriales del oído por la ausencia de melanocitos^{6,11}. También se han detectado translocaciones en el cromosoma (4p..8p)¹² y de lesiones homocigóticas en SLUG responsables de los síndromes pigmentarios^{6,13}.

El tipo III, llamado también SHAH- Waardemburg Síndrome, resulta de mutación en el gen endotelial beta receptor (EDNRB), en el gen EDN3 o en el gen SOX10. Este último, en sinergismo con el PAX3 activan fuertemente al MITF^{5,14,15,16}. Mutaciones en SOX10 (Q250X) produce un fenotipo de WaardemburgHirschsprung en el cual se acompaña de neuropatía y desmielinización central por anomalía en las células de SCHWAMN¹⁷.

Otro estudio realizado en Turquía a un niño de dos meses de edad se le detectaron dos translocaciones separadas; una entre el cromosoma 1 y 8 y otra más compleja entre 4 y 7¹⁸. Se ha reportado también mutación en el cromosoma 2q como causa del síndrome en estudio¹⁹. Podemos decir que en este síndrome existe una cascada de genes que pueden ser los responsables de la enfermedad (PAX3, MITF, HUMAN MYOD, MYF5, C-MET, C-KIT, TYROSINASE, TRP-1, HUMAN QNR-71, SOX10, EDNRB y EDN3) por lo que mutaciones de diferentes genes pueden expresar la enfermedad²⁰.

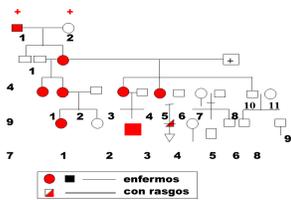
En este trabajo se presenta una familia portadora de este síndrome infrecuente en nuestro medio, con el objetivo de constatar las implicaciones médico sociales y el grado de discapacidad

asociado a estos enfermos, y su enfrentamiento eficaz por el nivel de atención primaria de salud en nuestro municipio.

PRESENTACIÓN DE LA FAMILIA.

Se trata a una familia residente en el poblado de Neptuno, municipio de Artemisa. Esta familia cuenta de varios miembros afectados de la enfermedad, la cual se ha presentado en varias generaciones. Existe una limitante en este caso y es que la anciana madre de los enfermos no recuerda las características de su ascendencia. Para ejemplificar el predominio dominante de la enfermedad, observe en el árbol genealógico de esta familia (gráfico 1) la expresión de los rasgos de la enfermedad, destacándose las diferentes formas de expresividad en cada uno de los miembros de esa familia y en sus distintas generaciones.

Gráfico 1. Árbol genealógico



DISCUSIÓN.

El Síndrome de Waardenburg es una enfermedad infrecuente que provoca alto grado de discapacidad cuando se acompaña de hipoacusia. Para su mejor estudio se divide la sintomatología en cuatro grupos:

- Rasgos dismórficos.
- Mechón blanco del cabello.
- Heterocromía del iris.
- Sordera^{21,22}

Dentro de los rasgos dismórficos los más frecuentes son: Hiperplasia de la porción interna de las cejas, desplazamiento lateral de los ángulos internos y puntos lagrimales, raíz nasal ancha y alta, braquicefalia, y aumento de la distancia interpupilar. Con relación al mechón blanco es un signo de albinismo parcial localizándose la hipopigmentación en áreas pequeñas²¹.

La Heterocromía del iris puede ser parcial o total o puede no aparecer en dependencia de la expresividad del gen. La sordera es una hipoacusia profunda neurosensorial, incluida dentro de la sordera genética sindrómica, representando el 40% de las mismas²³. Un estudio realizado en Oregon Estados Unidos demostró que esta enfermedad cursa con alteraciones de la función vestibular con más incidencia que con sordera demostrada por alteraciones electrococleográficas²⁴.

En la tabla 1 se muestran las diferentes formas de expresividad del síndrome en los enfermos.

Como se observa, esta afección cursa con diversidad de expresión existiendo personas oyentes y personas sordas, las cuales necesitan de una educación individualizada debido a los graves problemas que genera en el entorno la falta de comunicación y necesidades de aprendizaje, generando una limitación en su interacción emocional, intelectual y física²⁵.

Tabla 1- Formas de presentación de los diferentes rasgos en los pacientes.

PACIENTE	RASGOS DISMÓRFICOS	MECHÓN BLANCO DEL CABELLO	HETEROCROMIA DEL IRIS	SORDERA NEUROSENSORIAL
MADRE	X	X	X -TOTAL	
HIJA 1	X	X	X -TOTAL	X
HIJA 2	X	X	X -TOTAL	
HIJA 3	X		X -TOTAL	
HIJA 4	X		X -PARCIAL	
NIETO 1	X			
NIETO 2	X	X		
NIETO 3	X	X	X	

Fuente: Árbol genealógico.

Es importante destacar, después de haber expuesto todas las variantes genéticas que pueden dar lugar a la aparición del síndrome, que se debe, ante estos casos, realizar un asesoramiento genético con vistas a erradicar una causa de discapacidad en el ser humano. En este sentido, se reportan experiencias de consejo genético en México²⁶ y en Ámsterdam²⁷ con mujeres embarazadas.

En este estudio no fue posible clasificar las variantes del síndrome en las personas afectadas pues carecían de estudio genético (cariotipo) en el momento de realizar la investigación de discapacitados en el municipio de Artemisa, por lo cual no se pudo profundizar en los aspectos genéticos de la familia.

Dada la repercusión social de este síndrome en la familia estudiada, es recomendable crear comisiones de trabajo con médicos, enfermeras, especialistas de ORL y Oftalmología con vistas a prevenir y detectar anomalías congénitas causantes de sordoceguera.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Síndrome de Waardenburg. Descriptores en Ciencias de la Salud [Sitio de Internet]. Disponible en: <http://www.bireme.br> [Acceso: 14 dic. 2003]
2. Thompson U, MC Innes R, Willard H. Genética en medicina. 4 ed. NewYork: Masson;

1996.

3. Álvarez Sintés R. Temas de medicina general integral. La Habana: Ciencias Médicas; 2001; T 2. cap 7, p 465.
4. Schaffer AJ, Avery ME. Enfermedades del recién nacido. La Habana: Pueblo y Educación; 1980; T 2.
5. Bondurand N, Pingault V, Goerich DE, Lemort N, Sock E, Caignec CL, et al. Interaction among SOX10, PAX3, and MITF three genes altered in Waardenburg Syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9(13):1907-17.
6. Sánchez-Martín M, Rodríguez García A, Pérez Losada J, Sagrera A, Read AP, Sánchez García I. SLUG (SNA12) deletions in patients with Waardenburg disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11(25):3231-6
7. Sotirova BN, Rezaie TM, Khoshsorour MN, Sarfarazi M. Identification of a novel mutation in the paired domain of PAX3 in an Iranian family with WS type 1. *Ophthalmic genet* 2000; 21(1):25-8.
8. Marcova TG, Megrelishuilli SM, Shevtsov SP, Shuarts EL Clinical and molecular genetic investigation of Waardenburg syndrome type 1. *Vestn Otorinolaringol.* 2003 ;(1):17-9.
9. Lalwani AK, Attaie A, Rendolph FT, Doebmukh D, Wang C, Mhatre A, et al. Point mutation in the mitf gene causing Waardenburg syndrome type 2 in a three generation Indian family. *Am J Med Genet* 1998; 80(4):406-9.
10. Tekin M, Bodurtha JN, Nance Ne, Pandya A. Waardenburg syndrome type 3 (Klein-Waardenburg Síndrome) segregating with a heterozygous deletion in the paired box domain of PAX3 a simple variant or a true syndrome?. *Clyn genet* 2001; 60(4):301-4.
11. Jacquemin P, Lanncy VJ, O'Sullivan J, Read A, Lemaigre FP, Rousseau GG. The transcription factor onecut-2 controls the microphthalmia-associated transcription factor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285(5):1200-5.
12. Selicorni A, Gueneri S, Ratti A, Pizzuti A. Cytogenetic mapping of a novel locus for type II Waardenburg syndrome. *Hum Genet* 2002; 110(1):64-7.
13. Takeda K, Takemoto C, Kobayashi I, Watanabe A, Nobukuni Y, Fisher DE, et al. Ser 298 of MITF, a mutation site in Waardenburg syndrome type 2, is a phosphorylation site, with functional significance. *Hum Mol Genet* 2000; 9(1):125-32.
14. Verastegui C, Bille K, Ortorne JP, Ballotti R. Regulation of the Microphthalmia - associated transcription factor gene by the Waardenburg syndrome type 4 Gene, SOX10. *J Biol Chem* 2000; 275 (40):3757-69.
15. Touraine RL, Altie-Bitch T, Manceau E, Korsch E, Sarda P, Pingault V. Neurological phenotype in Waardenburg syndrome type 4 correlates with novel SOX10 truncation mutations and expression in developing brain. *Am J Hum Genet* 2000; 66(5):1496-503.
16. Syrris P, Carter ND, Patton MA. Novel nonsense mutation of the endothelin-beta receptor gene in a family with Waardenburg-Hirschsprung disease. *Am J Med Genet* 1999; 87(1):69-71.
17. Inobe K, Shilo K, Boerkoel CF, Crowe C, Sawady J, Lupski JR, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy central dysmyelination and Waardenburg-Hirschsprung disease: phenotype linked by SOX10 mutation. *Ann Neurol* 2002; 52(6):836-42.
18. Potterf SB, Fukumura M, Dunn KJ, Arnheiter H, Pavan WJ. Transcription factor hierarchy in Waardenburg syndrome. regulation of MITF expression by SOX10 and PAX3. *Hum Genet* 2000; 107(1):1-6
19. Asher JH, Morrell R, Friedman TB. Waardenburg Syndrome (N.S). The Analysis of a single family with WS Mutation Showing linkage to RFLP Markers on human chromosome 2q. *AM J Hum Genet* 1991; 48:43-52.

20. Tachibana M. A cascade of genes related to Waardenburg syndrome. J Investig Dermatol Symp Proc 1999; 4(2):126-9.
21. Fanareff A, Martín R, Merkat B. Enfermedades del feto y del recién nacido La Habana: Pueblo y Educación; 1985. 2 T.
22. Grundfast KM, San Agustín TB. Finding the gene (s) fer Waardenburg Syndrome Otorrinolaringol. Clin Med North Am 1992; 25:935-51.
23. Salan GE. Introducción e incidencia relativa de los diferentes tipos de sordera neurosensorial. [Sitio de Internet] Disponible en: <http://www.terra/sind.waardenburg.com>. [Acceso: 16 oct. 2003]
24. Black FO, Pesznecker SC, Allen K, Gianna C. A vestibular phenotype for Waardenburg syndrome?. Otol Neurotol 2001; 22(2):188-94.
25. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Programa nacional de atención a personas sordociegas. La Habana: MINTAS; 2000.
26. Vergara MD, Sierra MM, Sandoval GJ, Vason MD, García GM. Síndrome de Waardenburg: presentación de un caso y revisión de los diferentes tipos. BolMetHospInfantMex 1999; 56(12):666-6.
27. Aalfs CM, Smets EM, Haes JC de, Leschot MJ. Prenatal genetic coonseling in pregnancy: the importance of (early) timely referral. Met Tidschr Geneeskde 2001; 145(33):1577-81.

SUMMARY

The presence of a carrier family of Klein-Waardenberg Syndrome in Artemisa municipality existing some members affected with diverse grades of expresivity in the last three generations of this infrequent disease, dominant autonomic which brings certain grade of incapacity where appears the neurosensorial hypoacusy was reported. We couldn't classify our sick according to the syndrome variants because they hadn't any genetic study. We also point out a bibliographic revision of the genetic aspects which bring the syndrome starting.

Subject headings: **WAARDENBURG'S SYNDROME /genetics; WAARDENBURG'S SYNDROME /physiopathology; IRIS; DEAFNESS**

[Indice Anterior Siguiente](#)