

## ¿Qué síndrome es?

Maria Cecilia Machado, Plínio Julião, Zilda de Oliveira, Paula Boggio.  
Departamento de Dermatología, Hospital de Clínicas, Universidad de São Paulo (USP), São Paulo, Brasil.

*Dermatol Pediatr Lat 2005; 3(2): 163-166.*

### Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 4 años de edad, primer hijo de padres no consanguíneos. Es llevado a consulta por presentar desde el nacimiento máculas acrómicas en rostro, dorso de manos y pies. Su crecimiento y desarrollo son normales. No existen antecedentes patológicos relevantes en la familia.

Al examen físico se observan máculas acrómicas de límites netos y tamaño variable, localizadas en rostro (Fig. 1) y miembros superiores e inferiores (Fig. 2), pestañas blancas (Fig. 1) y pelos blancos difusamente distribuidos en cuero cabelludo. Los padres del niño refieren que el cabello era completamente blanco al momento del nacimiento y repigmentó espontáneamente con el tiempo. Los parches acrómicos cutáneos también presentaron cierto grado de repigmentación. A nivel ocular el paciente presentaba heterocromía del iris (iris derecho en azul y marrón) (Fig. 1). La evaluación oftalmológica constató la presencia de retinosis pigmentaria y estrabismo. En posterior consulta con Otorrinolaringología, se diagnosticó sordera neurosensorial bilateral.



Fig. 1. Poliosis de pestañas, heterocromía del iris y máculas acrómicas en rostro.



Fig. 2. Lesiones acrómicas en miembros inferiores, con pequeñas máculas hiperpigmentadas en su interior (aspecto moteado).

Correspondencia:  
Dra. Paula Boggio  
Rua Girassol 1540, AP 21,  
São Paulo,  
SP, Brasil, CEP 05433-002  
Teléfono: 0055-11-38144231  
Correo electrónico:  
paulaboggio@terra.com.br  
Recibido: 18/05/2005  
Aceptado: 10/08/2005

## ¿Qué síndrome es?

Síndrome de Waardenburg (SW) tipo 2B.

El SW es una genodermatosis poco frecuente, que presenta un cuadro clínico heterogéneo constituido por trastornos pigmentarios y defectos de estructuras derivadas de la cresta neural. Afecta aproximadamente a 1 de cada 42 000 recién nacidos vivos<sup>1,2</sup>. Se presenta en ambos sexos y en todas las etnias por igual. El modo de herencia es autosómico dominante, con penetrancia reducida, expresividad variable y marcada heterogeneidad genética<sup>2</sup>. Las alteraciones pigmentarias se originan en la migración defectuosa de los melanoblastos desde la cresta neural hacia la piel del embrión<sup>3</sup>. Actualmente se reconocen mutaciones en 6 genes diferentes como responsables de este síndrome (todos ellos necesarios para el normal desarrollo de los melanocitos)<sup>4</sup>.

Las manifestaciones dermatológicas del SW consisten en alteración de la pigmentación de piel y pelos. Las lesiones cutáneas (presentes entre 8% y 50% de los casos) son máculas acrómicas, de límites netos y tamaño variable, que pueden contener en su interior islotes de piel hiperpigmentada (semejando piebaldismo). Histológicamente se corresponden con ausencia o marcada disminución del número de melanocitos. También ha sido descrita la presencia de máculas hiperpigmentadas sobre piel normal, que en conjunto con las lesiones hipopigmentadas le dan apariencia moteada al tegumento<sup>2,5</sup>. Raramente, como en el caso de nuestro paciente, ocurre repigmentación espontánea de los parches leucodermicos<sup>6</sup>.

La poliosis se presenta en aproximadamente 17% a 58% de los pacientes con SW. Consiste en la presencia de un mechón de pelo blanco frontal y más raramente canicie precoz de cabellos, cejas, pestañas y/o pelos del cuerpo. Ésta puede ser evidente desde el nacimiento, surgir poco después o manifestarse tardíamente, y persiste a lo largo de toda la vida del individuo. No obstante, existen casos reportados de SW que presentaron regresión espontánea de la poliosis durante el primer año de edad con reaparición en la adultez<sup>2,7</sup>.

Las alteraciones pigmentarias oculares también son de interés para el dermatólogo. La heterocromía del iris puede ser total (dos ojos de diferentes colores) o parcial (dos cuñas de diferente color en un mismo ojo<sup>1</sup>), y se observa entre el 21% y 28% de los casos. La isohipocromía del iris (ambos ojos azules pálidos e inusualmente brillantes) es menos reconocida, manifestándose en un 15% a 42% de los pacientes con SW<sup>2,8</sup>.

En base a criterios clínicos y genéticos se reconocen cuatro formas de este síndrome<sup>2</sup>:

- **SW tipo 1 (MIM\* 193500)**: considerada la forma clásica de SW<sup>9</sup>. Los pacientes presentan facies característica determinada por *distopia cantorum* (desplazamiento lateral del canto interno sin verdadero hipertelorismo), puente nasal ancho y *filtrum* corto. Se observan los trastornos pigmentarios cutáneos y pilosos ya descritos. La presencia de sordera uni o bilateral se describe en aproximadamente el 17% hasta 40% del total de casos<sup>1,7,10</sup>. La hetero o isocromía del iris afecta a más del 20% de los individuos con este tipo de SW<sup>7,9</sup>. El SW1 se hereda en forma autosómica dominante. Las mutaciones afectan al gen PAX3 (locus 2q35)<sup>1</sup>, que normalmente se expresa en los somites en desarrollo, médula espinal dorsal, mesencéfalo y estructuras derivadas de la cresta neural (melanoblastos, órgano de Corti, estria vascular del oído interno y estructuras óseo-cartilaginosa centofaciales)<sup>11-13</sup>. Por lo tanto, mutaciones que afectan severamente su función, se traducen en los trastornos pigmentarios, sordera neurosensorial y dismorfia facial característicos del SW1<sup>11-13</sup>.

- **SW tipo 2**: los pacientes presentan puente nasal ancho y *filtrum* corto. La ausencia de *distopia cantorum* constituye la principal diferencia con el SW1. La poliosis y máculas acrómicas aparecen más raramente que en SW1. Se detecta sordera con mayor frecuencia respecto de SW1 (77% de los SW2) y heterocromía del iris en la mitad de los pacientes<sup>2</sup>. La forma de herencia es autosómica dominante. En un 15% a 20% de los SW2 se confirman mutaciones del gen MITF<sup>12</sup>. Dicho gen se ubica en

3p14.1–p12.3<sup>1</sup> y codifica el factor de transcripción asociado a microftalmía (MIFT), necesario para la diferenciación, crecimiento y supervivencia de los melanocitos<sup>14,15</sup> y regulador de la expresión endógena de tirosinasa<sup>16</sup>. Casos aislados de SW2 se corresponden con mutaciones en SLUG, factor transcripcional que se expresa también en la cresta neural e interactúa con MIFT<sup>17</sup>.

*Subtipo 2A (MIM\* 193510):* SW2 con compromiso sistémico asociado. Se ha reportado su ocurrencia en conjunto con paladar hendido, agenesia de vagina, útero y anexos, espina bifida, mielomeningocele y rhabdomyosarcoma, entre otros.

*Subtipo 2B (MIM\* 600193):* SW2 en ausencia de afección sistémica. Es el tipo de SW que presenta el paciente que reportamos en este trabajo.

- **SW tipo 3 ó síndrome de Klein-Waardenburg (MIM# 148820):** fenotipo de SW1 asociado a compromiso neurológico y malformaciones musculares y esqueléticas, particularmente de las extremidades<sup>2</sup>. El gen involucrado es el PAX3. Mutaciones adicionales de este gen determinan que al fenotipo de SW1 se le sumen defectos de cierre del tubo neural y desarrollo anómalo de los miembros. Así, el SW3 adquiere características propias que lo diferencian del tipo clásico<sup>18</sup>.

- **SW tipo 4, síndrome de Shah-Waardenburg o enfermedad de Waardenburg-Hirschsprung (MIM# 277580):** asociación de SW2 y enfermedad de Hirschsprung (megacolon aganglionar congénito)<sup>2,10</sup>. Tres genes diferentes están implicados en su etiopatogenia: EDN3 (20q13.2-q13.3), EDNRB (13q22) y SOX10 (22q13). Ambos, EDN3 y EDNRB, tienen un rol pleiotrópico clave sobre dos linajes celulares derivados de la cresta neural: melanocitos epidérmicos y neuronas entéricas<sup>19</sup>. SOX10 también regula el normal desarrollo de dichas estirpes celulares en la cresta neural<sup>18,20</sup>. Cuando el SW4 se origina en mutaciones homocigotas de EDN3 y

EDNRB (ya que las mutaciones heterocigotas de estos genes determinan solamente la aparición de enfermedad de Hirschsprung aislada), la herencia es autosómica recesiva<sup>20</sup>. Los casos de SW4 debidos a mutaciones en SOX10, se heredan en forma autosómica dominante<sup>20</sup>.

Los principales diagnósticos diferenciales del SW incluyen: piebaldismo, albinismo, vitiligo y enfermedades hereditarias raras como el síndrome de albinismo-sordera (MIM\* 300700) y síndrome de Tietz (MIM# 103500) (hipopigmentación generalizada con sordera congénita profunda), entre otras entidades. No existe tratamiento específico de las lesiones cutáneas pilosas del SW.

Enfatizamos que los esfuerzos médicos deben dirigirse a:

- Diagnóstico precoz de este síndrome, para identificar fundamentalmente los casos con sordera, permitiendo así su abordaje terapéutico apropiado.
- Brindar el oportuno asesoramiento genético a los pacientes y sus familiares.

## Referencias bibliográficas

1. Grundfast KM, Siparsky N, Chuong D. Genetics and molecular biology of deafness. Update. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:1367-94.
2. Konno P, Silm H. Waardenburg syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:330-3.
3. Tomita Y, Suzuki T. Genetics of pigmentary disorders. *Am J Med Genet.* 2004;15:131:75-81.
4. Tachibana M, Kobayashi Y, Matsushima Y. Mouse models for four types of Waardenburg syndrome. *Pigment Cell Res.* 2003;16:448-54.
5. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA, Janniger CK. Waardenburg syndrome. *Int J Dermatol.* 1999;38:656-63.
6. Chang T, Hashimoto K, Bawlw EV. Spontaneous contraction of leukodermic patches in Waardenburg syndrome. *J Dermatol.* 1993;20:707-11.
7. Orlow S. Genetic disorders of pigmentation. En: Harper J, Orange A, Prose N (editores). *Textbook of Pediatric Dermatology.* Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 955-72.
8. Willner JP. Genetic evaluation and counseling in head and neck syndromes. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(6):1159-69.
9. Dohil MA, Baugh WP, Eichenfield LF. Vascular and

- pigmented birthmarks. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(4):783-812.
10. Gürtler N, Lalwani AK. Etiology of syndromic and nonsyndromic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002;35:891-908.
  11. Paller A. Genetic disorders of the skin. A decade of progress. *Arch Dermatol.* 2003;139:74-7.
  12. Sidbury R, Paller AS. Dermatologic clues to inherited disease. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(4):825-39.
  13. Mansouri A, Pla P, Laure L, Gruss P. Pax3 acts cell autonomously in the neural tube and somites by controlling cell surface properties. *Development.* 2001;128:1995-2005.
  14. Watanabe K, Takeda K, Yasumoto K, Udono T, Saito H, Ikeda K, et al. Identification of a distal enhancer for the melanocyte-specific promoter of the MIFT gene. *Pigment Cell Res.* 2002; 15: 201-211.
  15. Tachibana M. MIFT: a stream flowing for pigment cells. *Pigment Cell Res.* 2000;13:230-40.
  16. Gaggioli C, Busca R, Abbe P, Ortonne JP, Ballotti R. Microphthalmia-associated Transcription Factor (MIFT) is required but is not sufficient to induce the expression of melanogenic genes. *Pigment Cell Res.* 2003;16:374-82.
  17. Sanchez-Martin M, Rodriguez-Garcia A, Perez-Losada J, Sagrera A, Read AP, Sanchez-Garcia I. SLUG (SNAI2) deletions in patients with Waardenburg disease. *Hum Mol Genet.* 2002;11:3231-6.
  18. Armoni M, Quon MJ, Maor G, Avigad S, Shapiro DN, Harel C, et al. PAX3/ forkhead homolog in rhabdomyosarcoma oncoprotein activates glucose transporter 4 gene expression in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5312-24.
  19. Mccallion AS, Chakravarti A. EDNRB/END3 and Hirschsprung disease type II. *Pigment Cell Res.* 2001;14:161-9.
  20. Sham MH, Lui VC, Chen BL, Fu M, Tam PK. Novel mutations of SOX10 suggest a dominant negative role in Waardenburg-Shah syndrome. *J Med Genet.* 2001;38:E30.