

ISSN: 2340-3438

Edita: Sociedad Gallega de
Otorrinolaringología.

Periodicidad: continuada.

Web: www.sgorl.org/revista

Correo electrónico:

actaorlgallega@gmail.com

SGORL PCF
Sociedad Gallega de Otorrinolaringología
y Patología Cervicofacial



Acta Otorrinolaringológica Gallega

Artículo original

Características fenotípicas e audiológicas da síndrome de waardenburg – estudo de uma familia

Phenotypic and audilogic features in Waardenburg's syndrome – study over a family

Cristiana Coimbra, Aida Sousa, Eugénia Castro, Inês Ribeiro, Artur Condé
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

Recibido: 7/7/15 Aceptado: 20/10/15

Resumen

Introdução: A Síndrome de Waardenburg (SW) é rara e tem transmissão genética autossómica dominante, atingindo 1 em cada 42 000 indivíduos. Estes apresentam um fenótipo característico e hipoacusia importante. A sua identificação e o seu seguimento são fulcrais.

Objetivo: caracterizar as manifestações físicas e audiológicas de uma família portadora de Síndrome de Waardenburg comparando estes achados com os descritos na literatura.

Método: os autores estudaram uma família de 4 elementos com Síndrome de Waardenburg que frequentam a consulta de ORL no CHVNGaia/Espinho. Foi feita avaliação física, audiométrica e impedanciometria. Um dos elementos foi estudado ainda com recurso a PEATC.

Resultados: Todos os elementos apresentava SW tipo I. No que toca ao fenótipo, os 4 apresentam poliose, base do nariz proeminente e alargada, *distopia canthorum* e *synophrys* mas, individualmente, encontram-se ainda características típicas da síndrome, entre as quais, isocromia da íris, atraso locomotor e prega epicantal. Verificou-se uma perda auditiva neurossensorial unilateral em três elementos, variando de ligeira a profunda.

Conclusão: O fenótipo dos elementos desta família corrobora as descrições encontradas noutras séries. A perda neurossensorial unilateral, variando de leve a profunda, está de acordo com os achados da literatura,

Correspondencia: Cristiana Coimbra
Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho
E-mail: Cfilipa.coimbra@gmail.com

onde se lê que poderá, também, ser bilateral. O conhecimento desta síndrome e o estudo destes doentes é fundamental para a correta orientação multidisciplinar e a precoce adaptação auditiva.

Palabras clave: Síndrome Waardenburg; hipocúcia congénita; surdez neurossensorial

Abstract

Introduction: Waardenburg syndrome (WS) is a rare entity and has autosomal dominant genetic transmission, affecting 1 in 42,000 individuals, who have a characteristic phenotype and important hearing loss. The identification and follow-up of these patients is very important.

Objective: to characterize the physical and audiological manifestations of a family who has Waardenburg syndrome and to compare these findings with those described in the literature.

Method: The authors studied a family of 4 elements with Waardenburg syndrome attending ENT consultation in CHVN Gaia / Espinho. They performed both physical and audiometric assessment. One of the elements has also been studied using the BERA.

Results: All the elements presented SW type I. All four patients had poliosis, prominent and enlarged nose base, canthorum dystopia and synophrys. Some had other typical features of the syndrome, concerning the eyes and locomotor delay. There was a unilateral sensorineural hearing loss in three elements, ranging from mild to profound.

Conclusion: The phenotype of this family is as described in other articles. The unilateral sensorineural hearing loss, ranging from mild to profound, is in agreement with other published findings, but could be bilateral. To be aware of this syndrome and to study these patients is critical to give them the correct multidisciplinary orientation

Keywords: Waardenburg syndrome; congenital hearing loss; neurossensorial deafness

Introducción

A Surdez pode ter etiologia genética ou ser causada por fatores ambientais. Cerca de 50% das deficiências auditivas profundas têm etiologia genética e, não havendo um tratamento eficaz, o seu diagnóstico precoce e o aconselhamento genético têm uma importância major e são fulcrais na prevenção primária¹. Nalgumas dessas doenças /síndromes genéticas o ouvido não é o único órgão envolvido, podendo, nesses casos, surgir outros sintomas, tal como acontece no Síndrome de Alport, por exemplo, ou no Síndrome de Waardenburg (SW).

A Síndrome de Waardenburg é responsável por cerca de 3% da surdez neurossensorial congénita² e o seu nome é uma homenagem ao holandês geneticista e oftalmologista, Petrus Johannes Waardenburg, que em 1951 a descreveu pela primeira vez como resultado da associação entre surdez, malformações craniofaciais e vitiligo³. Definiu-a como sendo de hereditariedade autossómica dominante, alta penetrância e expressividade variável, resultando em elevada heterogeneidade genética. Caracteriza-se por uma clínica que inclui uma madeixa branca no cabelo, isocromia da íris e surdez neurossensorial, entre muitos outros⁴⁻⁶. A incidência varia de 1: 30000 e 1:42000² o que pode, em parte, ser justificado pelo facto de a expressividade da doença ser bastante variável, definindo-se 4 formas clínicas ou subtipos de síndrome.

Assim, no Tipo I, ou forma clássica, os doentes apresentam isocromia da íris, de cor azul brilhante, ou heterocromia da íris, isto é, cores diferentes entre ambas as íris; *dystopia canthorum*, ou

seja, um aumento da distância entre os cantos mediais dos olhos; prega epicantal, que se define como uma prega cutânea que se estende da base do nariz até à região medial da sobrancelha; *sinophrys*, que se define pela confluência de ambas as sobrancelhas; poliose -madeixa branca no cabelo e vitiligo^{2,5}. Este quadro clínico tem origem numa mutação do gene PAX3, tal como acontece no subtipo III^{2,5}, levando à perda de função desse gene. O tipo II é em tudo semelhante ao tipo 1 mas os doentes não têm *distopia canthorum*^{2,5,6} e deve-se a uma mutação do gene MIFT (*microphthalmia-associated transcription factor*) ou do gene SNAI2 (*encoding snail homolog 2*)⁷. O tipo III, ou Síndrome de Klein-Waardenburg, é o mais raro dos 4 e, às alterações da pigmentação presentes nos dois subtipos anteriores, acresce ainda atraso mental, hipoplasia dos membros superiores e microcefalia⁸. O tipo IV, ou Shah-Waardenburg, combina a clínica do tipo II com a doença de Hirschsprung ou megacólon congénito e mutações nos genes SOX10 (*sex determining region y-box-10*), DNRB (*endothelin receptor type B*) e EDN3 (*endothelin-3*) podem estar na sua origem^{7,8}. Em qualquer um dos subtipos pode ainda surgir fenda palatina, lábio leporino e base da pirâmide nasal alargada e proeminente^{9,10}. É importante perceber que os sinais e sintomas não têm de estar todos presentes à nascença, mas podem ir surgindo ao longo da vida.

A surdez é um dos sintomas mais temidos no Síndrome de Waardenburg e surge em 15-20% dos indivíduos com o subtipo I e entre 50-57% dos indivíduos com o subtipo II^{1,5,11}. É do tipo neurosensorial e pode ser uni ou bilateral, podendo variar de moderada, com preservação das baixas frequências, até profunda bilateral. A sua gravidade varia entre famílias e entre indivíduos da mesma família¹²⁻¹⁴. O rastreio e diagnóstico precoces de toda a família são fundamentais, sobretudo na detecção de

perdas unilaterais^{4,5}, sendo de elevada importância para a correta e atempada adaptação das crianças. Os doentes apresentam ouvido externo normal e a impedancimetria, recorrendo ao timpanograma é, também, com curvas do tipo A (normais)^{1,6,14}.

Material y Métodos

Observou-se uma família seguida em consulta de Otorrinolaringologia no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho da qual 4 elementos têm suspeita de SW. A relação de parentesco entre eles é demonstrada na árvore genealógica da figura 1. Descreveram-se as características físicas e estudou-se o perfil audiológico de cada um desses 4 elementos através de um audiograma, timpanograma e pesquisa de reflexos estapédicos, que se anexam. O audiograma de cada indivíduo permitiu inferir surdez Neurosensorial ou de Transmissão e com base no *Pure Tone Average* (PTA) obteve-se a classificação de audição Normal, Surdez Leve, Surdez Moderada, Surdez Grave ou Surdez Profunda. A discriminação auditiva foi avaliada através do Audiograma Vocal tendo em conta o *Speech Recognition Threshold* (SRT) e a capacidade discriminativa máxima (atinge os 100% ou não). As crianças fizeram ainda Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Cerebral (PEATC).

Na avaliação auditiva foi utilizado o audiómetro clínico *Interacoustics AC40*, com auscultadores *supra aural* TDH 39 calibrados segundo norma ISO 389-1/ANSI S3.6. Para classificação do grau de surdez foi utilizado a norma do BIAP 02/1bis (Bureau International Audiophonologie).

O equipamento utilizado para a realização de potenciais evocados auditivos do tronco cerebral foi *Interacoustics Eclipse* com auscultadores EAR Tone ABR, calibrados segundo norma ISO

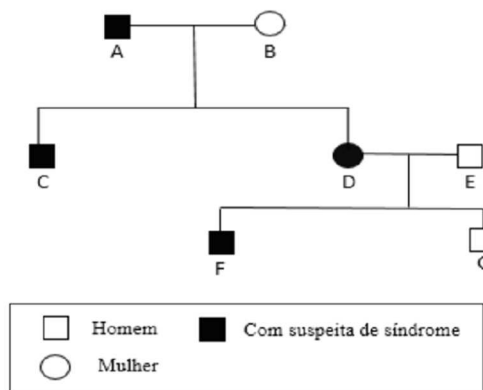


Figura 1: Árvore genealógica da família com suspeita de Síndrome de Waardenburg.

389-2/ANSI S3.6. As crianças realizaram o exame em sono espontâneo. Foi utilizado o método ascendente de intensidade de estimulação com repetição da intensidade limiar e os elétrodos foram colocados em FPz, Fz, A1 e A2. Os parâmetros utilizados para a realização dos PEATC e a determinação do limiar eletrofisiológico são indicados nas tabelas 1 e 2.

Resultados

Para uma exposição mais clara, opta-se por descrever cada indivíduo separadamente, apresentando as suas características físicas e o seu estudo auditivo. Foram estudados apenas os indivíduos

com suspeita de SW, ou seja, os elementos A, C, D e F.

Indivíduo A

Primariamente seguido noutra instituição hospitalar, não foi possível aceder ao seu processo. O indivíduo com foto em anexo (Figura 2) tem 49 anos e refere anomalias de locomoção desde a idade pediátrica, com queixa de hipoacusia e acufeno bilaterais desde a idade adulta.

Ao exame objetivo são evidentes características como poliose, *sinophrys*, *distopia cantorum* e base nasal alargada. Não foi possível recuperar o resultado dos testes genéticos que fez na primeira instituição hospitalar em que foi seguido para caracterizar o SW mas, pelo fenótipo observado e ausência de outras alterações, nomeadamente atraso cognitivo ou história de megacólon, presume-se o subtipo I.

A otoscopia é normal com membranas timpânicas (MT) íntegras e canais auditivos externos (CAE) de normal diâmetro e configuração.

No timpanograma encontraram-se curvas do tipo A em ambos os ouvidos. A pesquisa de reflexos estapédicos revelou a ausência dos mesmos, ipsi e contralateralmente, em todas as fre-

Measured	Rejected	Gain	Modo	Stimulus sec.	Low pass	High pass	Polarity	Frequency	Intensidade	Tempo de análise
2000	0%	92	monoaural	20.1	1500 Hz	150 Hz	Raref.	Click (0,1 ms)	dB nHL	15 ms

Tabela 1: Parâmetros utilizados na realização dos PEATC

Reprodutibilidade das ondas superior a 50% em cada intensidade
Aumento da amplitude da onda V com o aumento da intensidade de estimulação
Diminuição latência da onda V com o aumento da intensidade de estimulação
Reprodutibilidade da latência da onda V em duas repetições

Tabela 2: Critérios de determinação do limiar eletrofisiológico



Figura 2: Indivíduo com Síndrome de Waardenburg.

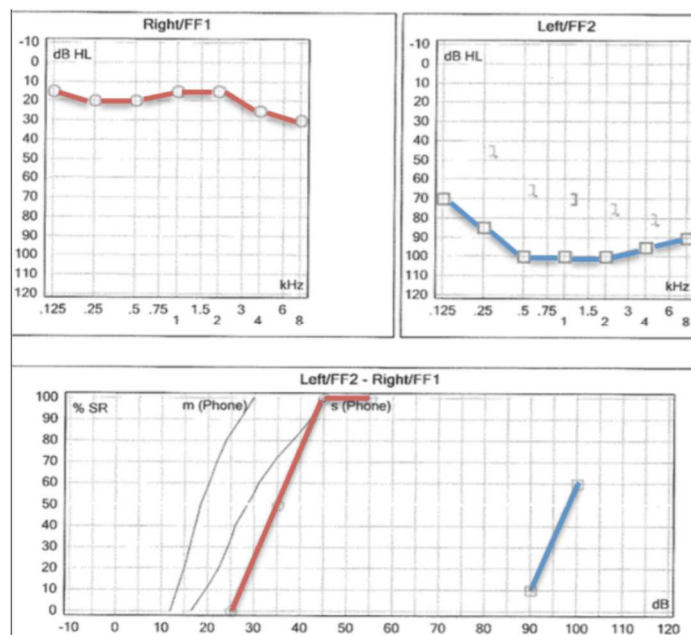


Figura 3: Audiograma Vocal e Tonal do indivíduo A.

Indivíduo C

Tem 7 anos e é seguido no CHVNGE desde a nascença (figura 4). Com um ano de vida verificou-se acuidade visual muito baixa, vitiligo e atraso global do desenvolvimento psicomotor.

quências no ouvido direito (500, 1000, 2000, 4000 Hz). O ouvido esquerdo apresenta reflexos ipsi e contralaterais em todas as frequências.

Com base no audiograma realizado (Figura 3) classificou-se a audição Normal no ouvido esquerdo e Surdez Neurosensorial Profunda no ouvido Direito.

No que toca ao exame vocal, verificou-se um SRT de 35 dB no ouvido direito, com discriminação de 100% aos 45 dB, e SRT de aproximadamente 100 dB no ouvido esquerdo (Figura 3).



Figura 4: Indivíduo C (notar o fenótipo característico).

Ao ano e meio realizou PEATC (potenciais evocados auditivos do tronco cerebral) que denunciaram limiar auditivo de 20 dB no ouvido esquerdo e ausência de limiares no ouvido direito. A família nota problemas na locomoção do indivíduo e dificuldade na aquisição da linguagem nos anos seguintes, havendo dificuldade de interação deste com outras crianças e tendo necessidade de maior apoio escolar. Aos 2 anos e meio é lhe diagnosticado SW tipo I, em consulta de genética pediátrica, e ao exame físico começam a ser evidentes características como *distopia canthorum*, prega epicantal e *sinophrys*. A criança é adaptada no ouvido direito, passando a ter melhor aproveitamento escolar e interação social.

Em 2014 foi avaliado em consulta ORL e a otoscopia era normal, com CAE de normal configuração e tamanho, bem como MT íntegras bilateralmente. O audiograma (figura 5) sugeriu surdez neurossensorial profunda no ouvido direito, com PTA de 115 dB e moderada no ouvido esquerdo, com PTA de aproximadamente 43 dB. A vocal denunciou um SRT esquerdo de 25dB com discriminação de 90% aos 40dB e ausência de discriminação no ouvido direito. Verificou-se Timpanograma A bilateral e reflexos estapédicos ipsi-laterais presentes em todas as frequências do ouvido esquerdo, e ausentes no direito, não tendo sido testados os reflexos contralaterais. Pela discordância entre os diferentes exames, com especial foco no exame vocal e tonal, que certamente traduziram má colaboração da criança, complementou-se o estudo audiométrico recorrendo aos PEATC. Obtiveram-se limiares de 20dB no ouvido esquerdo com intervalo I-V normais, ao paço que no ouvido direito os limiares registados foram de 90 dB que, no entanto, se obtiveram com curvas algo inconclusivas quanto

à sua morfologia por a criança se encontrar apenas relaxada.

Conclui-se audição esquerda normal com perda neurossensorial profunda direita.

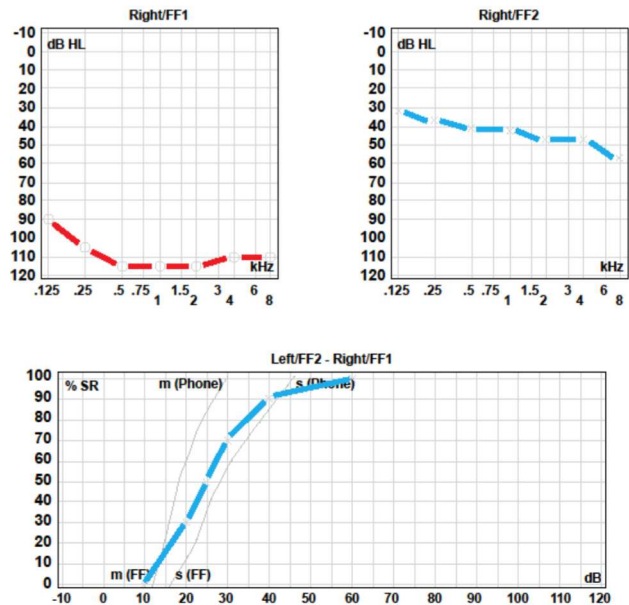


Figura 5: Audiometria Tonal e Vocal do indivíduo C com hipoacusia.

Indivíduo D

Seguida inicialmente também no Hospital de Santo António, tem como antecedentes miopia, estrabismo e otomatia serosa com otites de repetição. Tem 24 anos e à chegada à consulta verifica-se um fenótipo característico: poliose, heterocromia da íris, *sinophrys* e base nasal alargada (figura 6). O teste genético diagnosticou SW tipo I.

A otoscopia foi perfeitamente normal, com timpanograma A e reflexos ipsi e contralaterais presentes bilateralmente.

O audiograma mostrou limiares de 20dB no ouvido direito e 16 no esquerdo, ou seja, uma audição normal. No vocal, verificou-se SRT de 25dB e discriminação de 100% aos 45dB, bilateralmente. Conclui-se acuidade auditiva normal em ambos os ouvidos.



Figura 6: Indivíduo D mostrando poliose.

Indivíduo F

O rastreio neonatal determinou que fosse encaminhado à consulta externa de ORL. Foi realizado teste genético que diagnosticou SW tipo I. À chegada à consulta, atualmente com 4 anos, são notórias características compatíveis com a síndrome, tais como poliose, *sinophrys* e heterocromia da íris. Verificou-se ainda hipertelorismo e diminuição da força dos membros superior e inferior direitos. A otoscopia foi normal e o timpanograma também, com curvas A bilateralmente.

Tendo em conta a idade da criança foi passível de ser realizado apenas audiograma vocal, verificando-se SRT direito de 35 dB e esquerdo de 25dB, com discriminação de 100% aos 45dB, bilateralmente.

Realizou PEATC que mostraram intervalos inter-ondas I-V e amplitude de ondas normais, com limiares de 50dB no ouvido direito e 40 dB no ouvido esquerdo.

Considerou-se perda auditiva direita leve e normoacúsia esquerda. A criança mantém-se em seguimento em consulta ORL com necessidade de repetir o estudo audiométrico para confirmar os

limiares.

O indivíduo G não consta do estudo uma vez que o teste genético foi Negativo para SW.

Discussión

Este trabalho tinha três objetivos: descrever as características físicas dos indivíduos da família portadora de SW, compará-los com o fenótipo típico que a literatura descreve e ainda verificar a perda auditiva dos mesmos, caracterizando-a e comparando com a encontrada em outras séries.

Verificou-se, em todos os elementos, um perfil sobreponível ao descrito na literatura: epícano, heterocromia ou isocromia da íris, *sinophrys*, *distopia canthorum*, vitiligo e poliose. No indivíduo A não verificámos poliose, mas sim um cabelo totalmente branco, precocemente, mas referiu ter tido poliose quando jovem. Ao contrário do que mais frequentemente acontece, nesta família nenhum indivíduo apresenta isocromia da íris azul brilhante, mas todos, à exceção do indivíduo A, apresentam cor de íris diferente do comum^{1,2,8} e o indivíduo D apresenta heterocromia da íris.

Tal como corrobora a literatura, os indivíduos apresentam configuração de CAE e MT normais^{1,5,7}. O timpanograma é sempre normal, tal como verificado, e os reflexos seriam expectáveis de surgir com limiares de estímulo a partir de 70dB^{6,12}. No entanto, no indivíduo A, isso não aconteceu no ouvido direito, havendo ausência de reflexos ipsi e contralaterais. Tal pode acontecer por apresentar uma surdez neurosensorial profunda.

A surdez nos indivíduos portadores de SW é congénita e do tipo Neurosensorial (SN)^{1,3}, tal como verificámos neste curto estudo de caso. Nos nossos doentes a surdez encontrada foi unilateral nos indivíduos F, A e C. Pode variar de leve a pro-

funda^{2,5,10} e tal se verifica nesta série, com os indivíduos A e C a apresentar SN profunda e o indivíduo F a apresentar leve no ouvido direito e normoacusia no esquerdo. Curioso é verificar que no SW do tipo I a maioria dos indivíduos apresenta perda simétrica¹, o que não aconteceu em nenhum dos nossos doentes e que não conseguimos justificar.

Conclusiones

Sendo a SW rara mas responsável por cerca de 3% surdez congénita, o seu conhecimento e a identificação dos portadores é fundamental, pois o estudo auditivo precoce e, quando necessário, a adaptação auditiva dos doentes é fundamental. Este estudo orienta também a atenção para o facto de haver um fenótipo expectável para este síndrome que inclui a isocromia azul brilhante da íris e, quando tal não se verifica, o diagnóstico do SW pode ser atrasado por diminuir o índice de suspeição do médico, como aconteceu com o indivíduo A. No entanto, um olhar mais atento e preciso nota um conjunto lato de outras características físicas típicas e o estudo dos doentes diagnosticou SN unilateral, variando de leve a profunda. O aconselhamento genético destes indivíduos é fundamental.

Agradecimentos

À Audiologista Aida Sousa pelo tempo dispendido e à sua aluna Joana Fonseca. Ao amigo João António pela digitalização das imagens.

Declaración de conflicto de intereses

Os autores declaram não ter conflitos de interesse na realização e publicação deste trabalho.

Bibliografía

- 1- Barzotto JDV, Folador MF Síndrome de Waardenburg: características audiológicas. Rev CEFAC. 2004; 6 (3):306-11.
- 2- Gad A, Laurino M, Maravilla KR, Matsushita M, Raskind WH. Sensorineural deafness, distinctive facial features, and abnormal cranial bones: a new variant of Waardenburg syndrome? Am J Med Genet A. 2008; 15:1880-5.
- 3- Pardono E, Mazzeu J, Lezirovitz K, Auricchio MT, Iughetti P, Nascimento R, et al. Waardenburg Syndrome: description of two novel mutations in the PAX3 gene, one of which incompletely penetrant. Gent. Mol. Biol. 2006;29:601-604.
- 4- Granato L, Pinto CF, Ribeiro MQ. Perda auditiva de origem genética. En: Lopes Filho O. Tratado de fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 2000: p. 25-40.
- 5- Roslyng-Jensen AMA. Importância do diagnóstico precoce da deficiência auditiva. En: Lopes Filho O. Tratado de fonoaudiologia. São Paulo: Roca; 2000: p. 297-310.
- 6- Newton VE, Read AP. Waardenburg Syndrome. Audiological Medicine. 2003; 1:77-88.
- 7- Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. Hum Mutat. 2010;31:391-406.
- 8- Gad A, Laurino M, Maravilla KR, Matsushita M, Raskind W. Sensorineural Deafness, Distinctive Facial Features and Abnormal Cranial Bones: a New Variant of Waardenburg Syndrome? Am J Med Genet A. 2008;146:1880-85.
- 9- Martins C, Yoshimoto F, Freitas P. Síndrome de Waardenburg: achados audiológicos em 2 irmãos. Rev Bras Otorrinolaringol. 200;69:117-9.
- 10- Carlson, B M. Embriologia humana e biologia do desenvolvimento. Rio de Janeiro: E.G. Koogan; 1996.
- 11- Canonaco, RS, Bassetto MCA, Brock R, Wajnsztein R. (1998). Síndromes genéticas com repercussões fonoaudiológicas no recém nascido. En: Bassetto MCA, Brock R, Wajnsztein R. Neonatologia: um convite à

atuação fonoaudiológica. São Paulo: Lovise; 1996: p. 250-74.

12– Russo ICP, Santos TMM. A prática da audiologia Clínica. Ed São Paulo: Cortez, 1988.

13– 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.* 1951; 3: 195-253.

14– de Sousa Andrade SM, Monteiro AR, Martins JH, Alves MC, Santos Silva LF, Quadros JM, Ribeiro CA, Cochlear implant rehabilitation outcomes in Waardenburg syndrome children. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*, 2012; 76(9): 1375-8.