RMMG
Revista Médica de Minas Gerais

RELATO DE CASO

Síndrome de Waardenburg: relato de caso de criança e seu grupo familiar em uma Unidade Básica de Saúde

Waardenburg syndrome: case report of a child and his family group in a Health Unity

Laís Michelini Gabanella[1], Milena da Rosa Adami[1], Natália Botelho Libonati[1], Flávia Linhares Martins[1]

RESUMO

Objetivos: O presente estudo tem por objetivo descrever as características de pacientes portadores da síndrome de Waardenburg, explicar a alteração genética da síndrome em questão, reafirmar a importância do cuidado interprofissional para com os pacientes, e reforçar a relevância e necessidade do aconselhamento genético e do estudo da linguagem de sinais. **Relato de Caso:** Paciente do sexo masculino, quatro anos, apresentou suspeita de síndrome de Waardenburg na maternidade pelo fenótipo apresentando poliose (mecha branca frontal), hipopigmentação em face e írises azuis brilhantes. Aos nove meses, foi notado início de diminuição auditiva. O diagnóstico foi confirmado mediante avaliação clínica e orientado a realização do exame *Brainstem Evoked Response Audiometry* para confirmação da perda auditiva. Após o diagnóstico, notou-se a presença de características fenotípicas indicativas da síndrome de Waardenburg em outros seis integrantes da família - mãe, avô materno e irmão, primo do bisavô, dois tios-avôs. **Conclusão:** O diagnóstico precoce permite estimulação adequada para a perda auditiva e reforça a importância do aconselhamento genético e planejamento familiar, além de permitir que a família estude a linguagem de sinais, objetivando a melhora da qualidade de vida do paciente portador da síndrome de Waardenburg.

Palavras-chave: Síndrome; Waardenburg; Pediatria; Genética.

[1] Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Campus Poços de Caldas, Poços de Caldas, Minas Gerais, Brasil.

Editor Associado Responsável:
Dr. Claudemiro Quireze Jr.
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
Goiânia/GO, Brasil.

Autor Correspondente:
Laís Michelini Gabanella
E-mail: laisgabanella@hotmail.com
Rua Darci Durante, 88, Jardim Country Club, Poços de Caldas, Minas Gerais, CEP: 37704293.

Instituição onde o trabalho foi desenvolvido:
Departamento de Medicina - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - Campus Poços de Caldas, Poços de Caldas, MG, Brasil.

Comitê de Ética:
Número do Parecer – 5.583.634.

Conflito de Interesse:
Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

Recebido em: 08 Novembro 2022
Aprovado em: 17 Julho 2023
Data de Publicação: 5 Outubro 2023.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e33407

ABSTRACT

Objectives: The present study aims to describe the characteristics of patients with Waardenburg syndrome, explain the pathophysiology of the syndrome in question, reaffirm the importance of interprofessional care for patients and reinforce the relevance and need for genetic counseling and the study of the language of signals. **Case Report:** A four-year-old male patient presented suspected Waardenburg syndrome in the maternity ward due to the phenotype of poliosis (frontal white streak), hypopigmentation on the face and bright blue irises. At nine months, the beginning of a hearing loss was noticed. The diagnosis was confirmed by clinical evaluation and the Brainstem Evoked Response Audiometry exam was instructed to confirm the hearing loss. After diagnosis, the presence of phenotypic characteristics indicative of Waardenburg syndrome was noted in six other family members - mother, maternal grandfather and brother, great-grandfather's cousin, two great-uncles. **Conclusion:** Early diagnosis allows adequate stimulation for hearing loss and reinforces the importance of genetic counseling and family planning, in addition to allowing the family to study sign language, aiming to improve the quality of life of patients with Waardenburg syndrome.

Keywords: Syndrome; Waardenburg syndrome; Pediatrics; Genetics.

Introdução

A síndrome de Waardenburg (SW) é um distúrbio raro do desenvolvimento das células da crista neural, que foi descrita pela primeira vez em 1951 pelo médico oftalmologista Petrus Waardenburg, que observou as seguintes características: distopia canthorum, heterocromia das írises e perda auditiva[1,2].

Atualmente, a SW engloba diversas desordens hereditárias, sendo dividida em quatro tipos - SW1, SW2 (A e B), SW3, SW4, e é responsável por cerca de dois a cinco por cento dos casos de surdez congênita[1-10]. As manifestações fenotípicas dos pacientes com síndrome de Waardenburg são variadas e cada tipo (SW1, SW2, SW3 e SW4) apresenta fenótipos que variam em vários graus[11-14]. Em 20% dos casos, a síndrome não se manifesta de maneira completa, fato que se deve a sua heterogeneidade e expressividade variável. As manifestações clínicas englobam hipopigmentação da pele (que pode ser encontrada em face, tronco e membros, e também pode afetar sobrancelha, cílios e mecha capilar), distopia canthorum, perda auditiva e heterocromia das írises[7,8]. Para diagnóstico, dois critérios maiores ou um maior e dois menores devem estar presentes, conforme descrito na Tabela 1[2,9,10]. As características clínicas, então, podem variar entre pessoas de uma mesma família[2,4,5].

O tipo um, dois e três (SW1, SW2 e SW3) possuem perfil genético autossômico dominante[15]. O tipo um é caracterizado por mutações do gene PAX3 localizado no cromossomo dois. O tipo dois, é subdividido em duas classes, sendo que a variante SW2A é caracterizada por mutações no gene MITF no cromossomo três e a SW2B relacionado a um gene localizado no cromossomo um. O tipo três (SW3) compreende os pacientes com uma deleção no cromossomo dois. Diversos genes são encontrados nessa região, incluindo o gene PAX3 (participa na regulação de outros genes com função na produção de melanócitos). Já o tipo quatro (SW4)

Tabela 1. Critérios maiores e menores para a síndrome de Waardenburg - adaptado de Nasser et al. (2012)[25].

CRITÉRIO MAIOR	CRITÉRIO MENOR
Perda auditiva neurossensorial	Hipopigmentação da pele
Distopia canthorum	Confluência das sobrancelhas
Alterações na pigmentação da íris	Base alargada do nariz
Poliose antes dos 30 anos	Hipoplasia das asas nasais

Legenda: A presente tabela apresenta os critérios maiores e menores para realização do diagnóstico da síndrome de Waardenburg.

engloba mutações nos genes EDNRB, EDN3 e SOX10 nos cromossomos 13, 20 e 22, respectivamente. Os casos que envolvem as mutações nos genes EDNRB e EDN3 possuem caráter autossômico recessivo, enquanto os que envolvem o gene SOX10 possuem perfil autossômico dominante[6,12-14].

SW1, distopia canthorum é vista em 99% dos acometidos por essa mutação. Algum tipo de distúrbio pigmentar é quase sempre encontrado, podendo ser hipopigmentação da pele, cabelo e/ou írises. Ao contrário do que ocorre no albinismo, onde há uma hipopigmentação generalizada na maioria dos casos, na SW a hipopigmentação se apresenta em fragmentos. A poliose (mecha branca frontal) é encontrada em 70% dos pacientes com o tipo um dessa desordem. Os cílios e pelos corporais também pode apresentar hipopigmentação. A heterocromia das írises pode ser completa (25% dos pacientes) ou parcial (cinco por cento). Perda auditiva é presente em 60% dos indivíduos com SW1, sendo que 80% são bilaterais[1,3,12,13,16-18]. Nos casos de SW2, a principal diferença fenotípica em relação à SW1 é a ausência da distopia canthorum. A perda auditiva e heterocromia das írises são comuns nesses casos – as incidências são, respectivamente, 85%, e a poliose ocorre nas incidências de 15 a 20% nesse tipo. Nos tipos SW3, podem ser encontradas anormalidades no sistema ósseo-esquelético, além dos outros sintomas comuns aos outros tipos. Já no tipo SW4, o paciente raramente apresenta perda auditiva e presença da distopia canthorum[1,3,16-18].

Métodos

As informações utilizadas para a criação do relato foram obtidas por meio de entrevistas com o responsável legal do paciente, além de avaliação do prontuário, registros de métodos diagnósticos a qual o paciente foi submetido e uma revisão de literatura sobre o tema. Os registros éticos utilizados na realização do relato foram: CEP (CAAE 60575722.2.0000.0197); TCLE e termo de imagem.

Relato de Caso

Paciente, atualmente com quatro anos de vida, sexo masculino, apresentou suspeita de síndrome de Waardenburg na maternidade, logo após o nascimento, devido à expressão de características fenotípicas sugestivas: poliose (mecha branca frontal) e despigmentação em face. Durante a gestação, a mãe nega intercorrências, sendo classificada como pré-natal de risco habitual. Após o nascimento, o paciente iniciou acompanhamento na Unidade Básica de Saúde do seu município e foi encaminhado para avaliação com médico geneticista. Para investigação, realizou-se inicialmente o exame do cariótipo banda G, com resultado normal (46, XY). Aos nove meses de idade, foi notada baixa acuidade auditiva pelos familiares.

O diagnóstico sindrômico foi confirmado por médico geneticista em um centro especializado em síndromes genéticas, aos 11 meses de idade, mediante avaliação clínica, e foi realizada orientação para a realização do exame *Brainstem Evoked Response Audiometry* (BERA), para confirmação da perda auditiva, que foi realizado aos dois anos de idade, demonstrando surdez bilateral grave. O paciente apresenta, atualmente: distopia canthorum, írises azuis brilhantes, perda auditiva, poliose, pigmentação da pele anormal nas mãos, raiz nasal larga e sobrancelhas espessas, conforme a Figura 1.



Figura 1. Paciente citado no relato de caso, portador da síndrome de Waardenburg, apresentando os seguintes critérios: poliose, irises azuis brilhantes e confluência das sobrancelhas.

Após o diagnóstico do paciente supracitado, notou-se a presença de características fenotípicas indicativas da síndrome de Waardenburg em outros três integrantes da família – o avô materno manifesta íris azuis brilhantes, poliose e pigmentação da pele anormal nas mãos e pés; a mãe apresenta poliose (mecha branca frontal), distopia canthorum e raiz nasal larga; e o irmão apresenta apenas heterocromia completa (uma íris castanha e outra azul brilhante). Apesar dessas características, o diagnóstico sindrômico nunca foi considerado nos familiares, sendo suspeitado após o nascimento do paciente relatado.

Atualmente, o paciente mantém acompanhamento de pediatria na Unidade Básica de Saúde, frequenta escola regular sem mediador e faz acompanhamento especializado com otorrinolaringologista e com fonoaudiologia em instituição direcionada para pessoas com deficiência auditiva, onde tem aulas de Linguagem Brasileira de Sinais (LIBRAS), além do ensino também para os familiares.

Discussão

No presente caso, foram encontrados no paciente as seguintes características: distopia canthorum, írises azuis brilhantes, perda auditiva, poliose, pigmentação da pele anormal nas mãos, raiz nasal larga e sobrancelhas espessas, o que, de acordo com estudos realizados na literatura, o classificamos como SW1.

O diagnóstico sindrômico, por sua vez, pode ser feito clinicamente e/ou por testes genéticos. O diagnóstico clínico baseia-se na associação de características fenotípicas da síndrome apresentadas pelo paciente[19]. Nos testes genéticos, é fornecido uma análise abrangente dos genes envolvidos na síndrome por meio do sequenciamento de nova geração, que permite compreender todos os aspectos genéticos relevantes envolvidos[19]. O paciente, por limitações financeiras e locais,

não possui até o momento o teste genético e, assim sendo, por apresentar um fenótipo clássico da síndrome recebeu seu diagnóstico apenas clinicamente.

Ainda, ao analisar o heredograma da presente família (Figure 2), notou-se que a primeira manifestação da síndrome foi observada há três gerações do paciente. O avô materno manifesta íris azuis brilhantes, poliose e pigmentação da pele anormal nas mãos e pés; a mãe apresenta distopia canthorum, poliose e raiz nasal larga e o irmão apresenta apenas heterocromia completa (uma íris castanha e outra azul brilhante). Segundo relatos da mãe, dois dos irmãos do avô materno também apresentam heterocromia completa das írises, como visto na Figura 2.

A surdez é uma deficiência comum na síndrome de Waardenburg do tipo 1 e que afeta negativamente diversos aspectos da vida de um indivíduo. A privação auditiva pode prejudicar a qualidade de vida, uma vez que limita o acesso a comunicação falada (fundamental para o desenvolvimento de conexões sociais) e pode levar ao atraso do desenvolvimento de fala e contribuir para maior risco de declínio cognitivo[20,21]. Mesmo com alta prevalência, a perda auditiva é negligenciada, sendo muitas vezes não diagnosticada e não tratada. Dados mostram que apenas um terço das pessoas com surdez reportada tiveram sua audição testada[20,21]. O manejo das pessoas com deficiência auditiva deve consistir em uma abordagem multidisciplinar, incluindo o acesso a aparelhos auditivos, programas de triagem e aprendizado da Linguagem Brasileira de Sinais (LIBRAS)[20,21]. Os implantes cocleares também podem ser uma escolha de tratamento para a surdez sensorial, através do implante de pequenos dispositivos eletrônicos na cóclea, que auxiliam pacientes com perda auditiva severa[22].

O acompanhamento regular com um médico geneticista também deve ser considerado para o caso relatado, tanto para o paciente, quanto para seus familiares. O aconselhamento genético é uma ferramenta que tem por finalidade informar o paciente e/ou seus familiares sobre a possibilidade de transmissão de características genéticas anormais para seus descendentes[23]. Sendo assim, através da informação, os pacientes são capacitados para tomar decisões de forma consciente e responsável, dada a orientação sobre o risco que a prole manifeste a doença ou se torne portadora assintomática[23].

Conclusão

Diante do caso apresentado, e das peculiaridades relacionadas à perda auditiva na infância, é através da linguagem que as crianças se situam no mundo, sendo capazes de se desenvolver através do acesso ao conhecimento e das relações interpessoais subsidiadas por meio do processo comunicativo. Esses indivíduos têm o direito de participar da sociedade e para que isso ocorra, é necessário promover a integração da linguagem de sinais em todos os cenários possíveis[24].

No contexto escolar, para que ocorra a efetivação da real inclusão dessas crianças com deficiência auditiva, o empenho e comprometimento diário multiprofissional torna-se

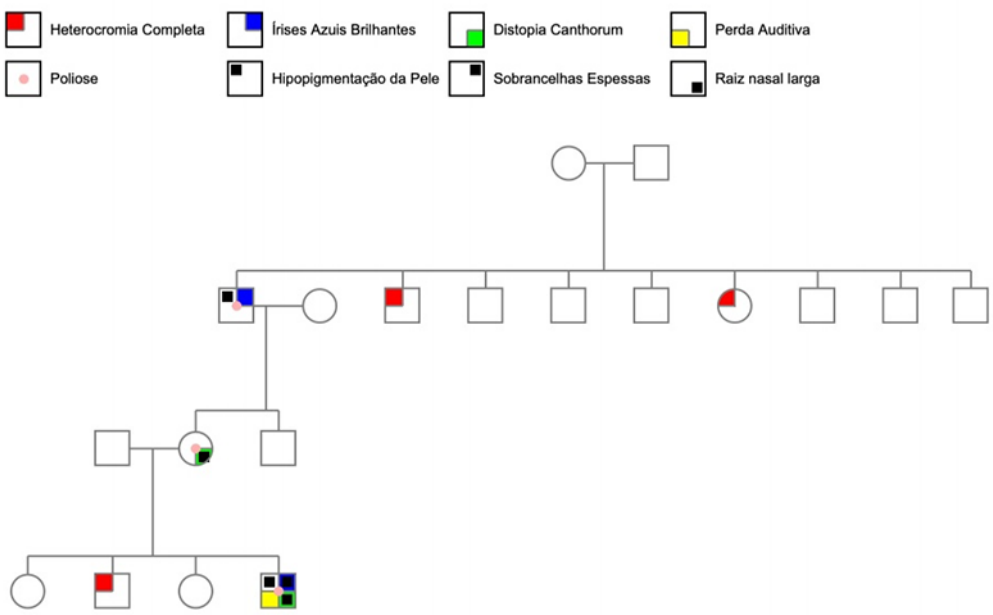


Figura 2. Este heredograma familiar mostra o aparecimento da síndrome na terceira geração do paciente relatado. Nesta terceira geração, um dos portadores da síndrome apresentava poliose, irises azuis brilhantes e hipopigmentação da pele; e, outros dois familiares, tinham heterocromia completa.

necessário, com o objetivo de otimizar o aprendizado e interligar o paciente com deficiência auditiva a seus colegas de classe. Os profissionais de educação necessitam adentrar em todo contexto da linguagem de sinais, para compreender as perspectivas de uma educação inclusiva, e ampliarem, para além do ambiente escolar, ações para o ambiente familiar e em outros espaços sociais[24].

No caso do paciente citado, o aconselhamento genético será de extrema valia, de forma que possibilitará uma escolha mais consciente na vida adulta, o que não foi possível anteriormente em gerações anteriores de sua família, pela falta da suspeita e diagnóstico da SW[25].

Copyright

Copyright© 2021 Gabanella et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Contribuição dos Autores

As contribuições dos autores estão estruturadas de acordo com a taxonomia (CRediT) descrita abaixo:

Conceptualização, Investigação, Metodologia, Visualização & Escrita – análise e edição: Lais Michelini Gabanella, Milena da Rosa Adami, Natália Botelho Libonati e Flávia Linhares Martins. Administração do Projeto, Supervisão & Escrita – rascunho original: Lais Michelini Gabanella, Milena da Rosa Adami, Natália Botelho Libonati e Flávia Linhares Martins. Validação, Software: Lais Michelini Gabanella, Milena da Rosa Adami e Natália Botelho Libonati. Curadoria de Dados & Análise Formal: Flávia Linhares Martins.

Referências

1. Blachford S. The Gale encyclopedia of genetic disorders. Detroit: Gale Group; 2002.
2. Rawlani SM, Ramtake R, Dhabarde A, Rawlani SS. Waardenburg syndrome: a rare case. Oman J Ophthalmol. 2018 Mai/Ago;11(2):158-60.
3. Ahmed N, Mui RK, Síndrome de Masood S. Waardenburg [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022; [acesso em 2022 Jul 06]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560879/
4. Suzuki N, Mutai H, Miya F, Tsunoda T, Terashima H, Moritmoto N, et al. Relato de caso de convulsões generalizadas reversíveis em um paciente com síndrome de Waardenburg associado a uma nova mutação nonsense no penúltimo exon de SOX10. BMC Pediatr. 2018;18:171. DOI: https://doi.org/10.1186/s12887-018-1139-2
5. Ez-Zahraoui M, Lezrek O, Cherkaoui O. Waardenburg syndrome type 1. J Fr Ophtalmol. 2019 Jan;42(1):94-5.
6. Ren S, Chen X, Kong X, Chen Y, Wu Q, Jiao Z, Shi H. Identification of six novel variants in Waardenburg syndrome type II by next-generation sequencing. Mol Genet Genomic Med. 2020 Mar;8(3):e1128. DOI: https://doi.org/10.1002/mgg3.1128
7. Kassem Lh, Ahmado MF, Alganameh MS. A rare case of seven siblings with Waardenburg syndrome: a case report. J Med Case Rep. 2018;12(1):192. DOI: https://doi.org/10.1186/s13256-018-1704-1
8. Shrinkhal SA, Mittal SK, Agrawal A, Verma R, Yadav P. Waardenburg syndrome with dry eyes: a rare association. Taiwan J Ophthalmol. 2019 Jul/Set;9(3):198-201.
9. Boutkhil M, Belabess SB, El Ikhloufi M, Taouri N, Cherkaoui O. Syndrome de Waardenburg, une histoire familiale. J Français d'Ophtalmol. 2019 Set;42(7):e319-24. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.12.026
10. Raissi D, Christie A, Applegate K. Waardenburg syndrome and left persistent superior vena cava. J Clin Imaging Sci. 2018 Nov;8:44. DOI: https://doi.org/10.4103/jcis.JCIS_31_18
11. Yu Y, Liu W, Chen M, Yang Y, Yang Y, Hong E, et al. Two novel mutations of PAX3 and SOX10 were characterized as genetic causes of Waardenburg Syndrome. Mol Genet Genomic Med. 2020 Mai;8(5):e1217.
12. Li S, Guo M, Ruan B, Liu Y, Cui X, Han W, et al. A novel PAX3 mutation in a Chinese family with Waardenburg syndrome type 1. Genet Test Mol Biomarkers. 2020 Mai;24(5):249-55. DOI: https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0231
13. Minami SB, Nara K, Mutai H, Morimoto N, Sakamoto H, Takiguchi T, et al. A clinical and genetic study of 16 Japanese families with Waardenburg syndrome. Gene. 2019 Jul;704:86-90. DOI: https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.023
14. Grewal PS, Knight H, Michaelides M. Asymmetric choroidal hypopigmentation in a Son and mother with Waardenburg syndrome type I. Ophthalmic Genet. 2020 Jun;41(3):284-7. DOI: https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1750037
15. Apaydin F, Bereketoglu M, Turan O, Hribar K, Maassen MM, Günhan O, et al. Waardenburg-Syndrom. Eine heterogene Erkrankung mit variabler Penetranz [Waardenburg syndrome. A heterogenic disorder with variable penetrance]. HNO. 2004 Jun;52(6):533-7. DOI: https://doi.org/10.1007/s00106-003-0938-3
16. Gowda VK, Srinivas S, Srinivasan VM. Waardenburg syndrome type I. Indian J Pediatr. 2020 Jan;87:244. DOI: https://doi.org/10.1007/s12098-019-03170-5
17. Sil A, Panigrahi A. Visual dermatology: Waardenburg syndrome type II. J Cutan Med Surg. 2020 Mai/Jun;24(3):305. DOI: https://doi.org/10.1177/1203475420902048
18. Silva LF, Lima AS, Dall'Oglio CF, Hallal Júnior RJ. Heterocromia de íris: uma revisão das condições que podem afetar a pigmentação iridiana. Rev Bras Oftalmol. 2021;80(6):e0050.
19. Igenomix Brasil Laboratório de Medicina Genética. Painel de precisão da síndrome de Waardenburg [Internet]. São Paulo: Vitrolife Group; 2019; [acesso em 2022 Jul 06]. Disponível em: https://www.igenomix.com.br/genomics-precision-diagnostic/ear-nose-throat-precision-panel/waardenburg-syndrome-precision-panel/

20. Michels TC, Duffy MT, Rogers DJ. Hearing loss in adults: differential diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2019 Jul;100(2):98-108.

21. Haile LM, Kamenov K, Briant PS, Orji AU, Steinmetz JD, Abdoli A, et al. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2021 Mar;397(10278):996-1009. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00516-x

22. Yao X, Liu H, Si J, Ding X, Zhao Y, Zheng Y. Research status and future development of cochlear reimplantation. Front Neurosci. 2022 Mar;16:824389. DOI: https://doi.org/10.3389/fnins.2022.824389

23. Aymoré D. Três casos de aconselhamento genético no Brasil. CHC [Internet]. 2017 Dez; [citado 2022 Jun 29]; 13(2):128-50. Disponível em: https://periodicos.saude.sp.gov.br/index.php/cadernos/article/view/33810

24. Santos SMC, Pereira D. Libras e sua importância na formação de professores na educação de surdos. Encantar [Internet]. 2020 Fev; [citado 2022 Jun 27]; 1(2):139-58. Disponível em: https://revistas.uneb.br/index.php/encantar/article/view/7998

25. Nasser LS, Paranaíba LMR, Frota AC, Gomes A, Versiani G, Martelli Júnior H. Síndrome de Waardenburg: aspectos oftalmológicos e critérios de diagnóstico: relatos de casos. Arq Bras Oftalmol. 2012 Out;75(5):352-5. DOI: https://doi.org/10.1590/S0004-27492012000500012

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.