

# Waardenburg Sendromu Tip 1

## Waardenburg Syndrome Type 1

Faruk ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Güliz YAVAŞ<sup>2</sup>, Samet ERMİŞ<sup>2</sup>, Ali AŞAĞIDAĞ<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Waardenburg sendromu (WS) değişik toplumlarda 1/20000 ile 1/42000 sıklıkta görülebilmektedir. Bu çalışmada, WS tip 1'e uyan iki olgumuz nedeniyle WS'nu gözden geçirmek amaçlandı. Her iki hastada beyaz perçem, distopia kanthorum ve iris heterokromisi varlığı izlenirken ilk olguda ek olarak fundusta pigmentasyon değişiklikleri mevcut idi. WS tip 1 tanısı alan hastalarda oküler muayenede ön segmentin yanı sıra fundus ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. WS'lu hastaların tanınması ve tiplendirilmesi nörosensoriyel işitme kaybının, glokomun, fundus tümörlerinin ve sistemik bulguların ortaya konması açısından önemli olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Waardenburg sendromu, iris hipokromisi, distopia kanthorum.

### SUMMARY

**Purpose:** Waardenburg syndrome (WS) can be seen with a frequency of 1/20000 - 1/42000 in different populations. In this study, we aimed to evaluate WS because of two patients diagnosed as WS type 1. In both of the cases there was white forelock, dystopia canthorum and iris heterochromia and in the first case, there was fundus pigmentary changes as an addition. In cases diagnosed as WS type 1, besides anterior segment, ocular fundus should be evaluated in detail. To diagnose and typing of WS may be important regarding to neurosensorial hearing loss, glaucoma, fundus tumors and systemic findings.

**Key Words:** Waardenburg syndrome, Iris hypochromia, dystopia canthorum.

Ret - Vit 2005: 13 : 65 - 68

## GİRİŞ

Waardenburg sendromu (WS); cilt, saç ve gözlerde pigmenter değişiklikler, nörosensoryel işitme kaybı ve kraniyofasiyal anormalliklerle karakterize nadir görülen bir durumdur<sup>1</sup>. Bu durumun görülme sıklığı değişik toplumlarda 1/20000 ile 1/42000 arasında değişiklik göstermektedir<sup>2</sup>.

WS, ilk olarak 1951 yılında Waardenburg tarafından<sup>3</sup> tanımlanmış olup günümüzde iriste pigmenter anormallik (segmental veya total hipopigmentasyon), nörosensoryel işitme kaybı, kıl hipopigmentasyonu (beyaz perçem, vücut kıllarında beyazlanma), distopia kantorum (iç kantüslerin laterale yer değiştirmesi) ve birinci derece akrabada WS tanısı varlığı ana tanı kriterleri olarak kabul edilmektedir<sup>4,5</sup>. Minör tanı kriterleri ise doğumsal lökoderma, sinophrys (kaşların mediale uzanımı), geniş burun kökü, burun kanatları hipoplazisi ve 30 yaşından önce saçlı deride beyaz hakimiyetidir. Tanı için ana tanı kriterlerinden ikisinin mevcudiyeti veya ana kriterlerden biriyle beraber iki minör kriter varlığı gereklidir. WS'nda iristeki pigmenter değişikliklerin yanı sıra fundusta hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon alanları, açık açılı glokom, retinal ven dal tıkanıklığı gibi oküler lezyonlar bildirilmiştir<sup>6</sup>.

WS'nun 4 alt grubu olup WS-1'de distopi belirgindir. WS-2'de işitme kaybı ve heterokromi ön plandayken distopi izlenmez. WS-3 (Klein-Waardenburg sendromu)'de WS-1'deki bulgulara kas-iskelet sistemi anormalliği eşlik eder. WS-4 (Shah- Waardenburg sendromu)'de ise Hirshsprung hastalığı WS-2'deki bulgularla beraberdir<sup>7</sup>.

WS'da PAX3, SOX10, MITF, SLUG, EDN3 ve EDNRB genlerinde mutasyon izlenmiştir<sup>8</sup>.

## OLGU SUNUMU 1

Normal muayene için polikliniğimize başvuran 42 yaşındaki kadın hastanın inspeksiyonunda alında beyaz perçem mevcuttu. Oküler muayenesinde görme keskinliği bilateral 0.6 olarak saptanmış olup tashihle artış sağlanamadı. İnterpupiller mesafe 64 mm, iç kantüsler arası mesafe 50 mm ve dış kantüsler arası mesafe 95 mm olarak ölçülerek Waardenburg indeksi 2.66 olarak hesaplandı. Biyomikroskopik muayenesinde sağda üst



Resim 1a-b: Olgu 1a. Sağ üst segmental, sol total iris hipokromisi, beyaz perçem, distopia kantorum. b. Fundus pigmentasyon değişiklikleri.

nasal kadranda iris hipopigmentasyonu, solda total iris hipopigmentasyonu (Waardenburg mavi gözü) varlığı izlendi. Fundus muayenesinde ise bilateral olarak yaygın hipo-hiperpigmentasyon alanları (mottling) izlendi. Odyolojik muayenede işitme eşikleri normal sınırlarda olup nörosensoryel işitme kaybı saptanmadı. Sistemik araştırmada herhangi bir anormallik izlenmedi. Birinci dereceden akrabalarında yapılan muayenede WS'na ait olabilecek bulgu saptanmadı (Resim 1a-b).

## OLGU SUNUMU 2

Rutin göz muayenesi için polikliniğimize başvuran 45 yaşındaki kadın hastamızın yapılan muayenesinde saçın ön kısmında beyaz perçem ve alın cildinde hipopigmentasyon izlenmekte idi. Her iki göz haricen tabii olup kapak ve bulbus hareketleri normaldi. İnterpupiller mesafe 62 mm, iç kantüsler arası mesafe 40 mm, dış kantüsler arası mesafe 90 mm olarak ölçüldü. Waardenburg indeksi 2.28 olarak bulundu. Her iki gözün ön ve arka segment bulguları tabii olup görmeleri +1.00 tashihle tam idi. Odyolojik ve sistemik muayeneleri normaldi. Birinci dereceden akrabalarının muayenesinde WS'a ait bulgu saptanmadı. Her iki olguda mevcut

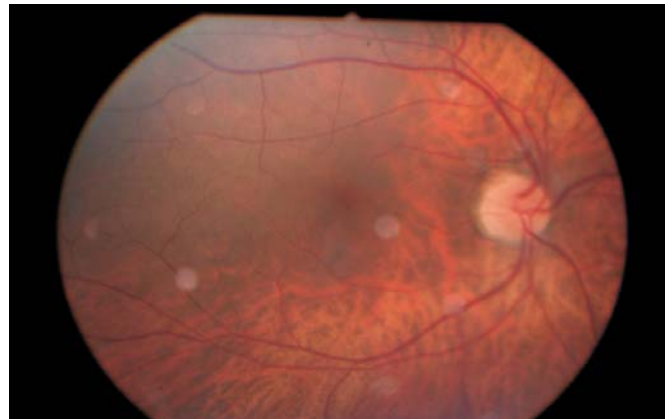
Özellikler	Olgu 1	Olgu 2
İriste pigmenter değişiklik	+	+
Fundusta pigmenter değişiklikler	+	-
Kıl hipopigmentasyonu	+	+
Distopia kantorum	+	+
Nörosensoryel işitme kaybı	-	-
Birinci dereceden akrabada WS varlığı	-	-

Tablo 1

bulgular Tablo-1'de özetlenmiştir (Resim 2).

## TARTIŞMA

WS, nöral krest hücrelerinin gelişim anomalisine bağlı olarak gelişen nadir görülen ve 4 alt grubu olan bir hastalıktır<sup>2</sup>. WS-1 ve WS-2 otozomal dominant geçişli iken WS-3 sporadik ve WS-4 otozomal resesif geçişlidir. Bu sendromda melanosit gelişimi için gerekli olan genlerde





**Resim 2:** Olgu 2. Sağ total iris hipokromisi, distopia kantorum, alın cildinde hipopigmentasyon.

mutasyon izlenmektedir. WS-1'de PAX3 geninde, WS-2'de MITF geninde, WS-3'de PAX3 geninde, WS-4'de ise EDN3 ve EDNRB genlerindeki mutasyon sonucu melanosit gelişimi bozularak hastalık gelişir<sup>9-11</sup>. Ancak genetik geçişin saptanamadığı olgular da mevcuttur<sup>12</sup>.

WS'nda nörosensoryel işitme kaybı tip1'de %36-58 arasındayken tip 2'de %87 oranındadır<sup>7,13</sup>. İşitme kaybı doğumsal olup tek veya çift taraflı görülebilir. İşitme kaybı seviyesi değişkendir ve sıklıkla sabittir, ilerlemez. Nefesoğlu ve ark Waardenburg sendromu tip 1 olan iki olgunun birinde nörosensoryel işitme kaybı saptarken diğer olgunun odiyolojik muayenesinin normal olduğunu belirtmişlerdir<sup>14</sup>. Bizim her iki olgumuzda nörosensoryel işitme kaybı saptanmamıştır.

Distopia kantorum, tip 1 WS'lu olguların yaklaşık %100'ünde mevcuttur<sup>13</sup>. Dourmishev ve ark, çalışmalarında tüm WS'lu olgularda bu oranın %41.2-99 arasında değiştiğini belirtmişlerdir<sup>10</sup>. Bu durum, interpupiller mesafe ve dış kantüsler arası mesafe normal iken iç kantüslerin ve punktumun dışa doğru yer değiştirmesidir. Smith ve ark .WS'lu olgularda bu nedenle gözyaşı kanallarında da anormalliğin sık olduğunu belirtmişlerdir<sup>13</sup>. Nefesoğlu ve ark. punktumun laterale yer değiştirmesine bağlı kronik dakriyosistiti olan WS'lu bir olguda dakriyosistorinostomi ve silikon tüp uygulamışlardır<sup>14</sup>. Distopia kantorum varlığı, Waardenburg indeksi hesaplanarak bulunur<sup>4,5,10</sup>. Wl, normalde 1.95'in altında olmalıdır. Bizim hastalarımızda Wl sırasıyla 2.66 ve 2.28 olarak hesaplandı. Distopia kantorum varlığı, WS'nun tiplemesinde önem taşımakta olup tip 1'in tip 2'den ayırt edilmesini sağlamaktadır. Bu resimde her iki hastamıza WS Tip 1 tanısı konuldu.

Kraniyofasiyal değişiklikler içinde distopia kantorum haricinde burun kökü hiperplazisi, kaşların mediyalinde hipertrikosis %17.6- 78 oranında görülebilmektedir<sup>9</sup>.

İriste pigmenter değişiklikler %21-28 oranında görülüp iris segmental hipokromisi, karakteristik parlak mavi iris (Waardenburg mavi gözü) olabilir<sup>10</sup>. Bu hastalarda fundus pigmentasyonu tanısal anlam taşımamaktadır ancak yama tarzında hipopigmentasyon, mottling, albinoid tip değişiklikler görülebileceği belirtilmiştir<sup>7,10,15</sup>. Varınlı ve ark, iki WS'lu olgularında fundusta pigmenter değişiklikler izlemişlerdir<sup>16</sup>.

Hipopigmente alanlara komşu yoğun hiperpigmentasyon alanları görülebilir. Bu durum, melanositlerin homojen dağılımının bozularak lokalize toplanmasına bağlıdır<sup>1,6,17</sup>. Kadoi ve ark oküler pigmentasyon değişikliği varlığında Fuchs heterokromik iridosikliti, Horner sendromu, Vogt Kayanagi Harada sendromu'nun ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir<sup>12</sup>. İlk hastamızda tek taraflı total ve diğer gözde sektöryel iris hipopigmentasyonuna fundustaki pigmenter değişiklikler eşlik ediyordu. İkinci hastamızda ise sadece tek taraflı iris hipopigmentasyonu mevcut idi. Her iki hastamızda pupillalar izokorik olup Fuchs heterokromik iridosikliti veya Vogt Kayanagi Harada sendromuna ait bulgu saptanmadı. Fundusta pigmenter değişikliği olan hastalarda fundus'un vazoproliferatif tümörleri yönünden dikkatli olunmalıdır<sup>17</sup>. Literatürde WS'lu bir olguda retinoblastoma bildirilerek bu iki durumun beraber görülebileceği belirtilmiştir<sup>18</sup>.

WS'nda retinal ven tıkanıklığı da görülebilir<sup>12</sup>. Literatürde ayrıca açık açılı glokomun WS ile ilişkisi belirtilmiştir<sup>6,19</sup>. Nork ve ark iristeki pigmentasyon değişikliklerinin trabeküler ağ gelişiminde anormalliğe neden olması sonucu WS'nda glokom riskinin arttığını düşünmektedirler<sup>6</sup>. Bizim hastalarımızın muayenesinde retina damar tıkanıklığı ya da glokom saptanmamıştır.

Saç bulguları içinde beyaz perçem en sık görüleni olup hastaların %17-58.4'ünde görülür. Nadiren bunun rengi kırmızı, kahve veya siyah olabilir. Ayrıca kirpik, kaş ve vücut kıllarında normalden erken ağarma görülebilir<sup>10</sup>. Ciltte hipopigmentasyon alanları veya normal cilt üzerinde hiperpigmente maküller izlenebilir<sup>2,10</sup>. Her iki hastamızda beyaz perçem ve ikinci hastamızda alın cildinde hipopigmentasyon varlığı izlendi. Hastalarımızda diğer cilt bulgularına rastlanmadı.

Literatürde WS-1 tanısı konan bir yenidoğan bebekte multistikistik displastik böbrek izlenmiştir<sup>20</sup>. Farklı bir olguda ise beraberinde hipofiz tümörü görülmüştür<sup>21</sup>. Her iki durumun da embriyolojik kökeninin aynı olması nedeniyle WS'lu olan kişilerin sistemik muayeneleri önemli olmakla birlikte hastalarımızda normaldi.

Sonuç olarak, oldukça çok semptom ve bulgusu bulunan WS'lu hastaların tanınması ve tiplendirilmesi nörosensoryel işitme kaybının, glokomun, fundus tümörlerinin ve sistemik bulguların ortaya konması açısından önemli olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Müllner-Eidenbock A, Moser E, Frish H et al.: Waardenburg syndrome type 2 in a Turkish family: implications for the importance of the pattern of fundus pigmentation. Br J Ophthalmol 2001; 85:1384-1386.
2. Krishtul A, Galadari İ. Waardenburg syndrome: case report. Int J Dermatol 2003;42:651-652
3. Waardenburg PJ.: A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair with congenital deafness. Am J Hum Genet 1951;3:195-253
4. Apaydın F, Pfister M, Bereketoğlu M ve ark.: Waardenburg sendromu: Değişken penetrans gösteren heterojen bir hastalık. 25.

- Ulusal Türk Otorinolarenjoloji ve baş-boyun cerrahisi kongresi Eylül 1999, İzmir.
5. Farrer LA, Grundfast KM, Amos J ve ark.: Waardenburg syndrome (WS) type 1 is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2: First report of the WS Consortium. *Am J Hum Genet* 1992; 50:902-913
  6. Nork TM, Shihab ZM, Young RSL et al.: Pigment distribution in Waardenburg's syndrome: a new hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986;224:487-492
  7. Nayak CS, Isaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome. *The Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:817-820
  8. Tachibana M, Kobayashi Y, Matsushima Y. Mouse models for four types of Waardenburg syndrome. *Pigment Cell Res* 2003;16:448-454
  9. Boardman JP, Syrris P, Holder SE.: A novel mutation in the endothelin B receptor gene in a patient with Shah- Waardenburg syndrome and Down syndrome. *J Med Genet* 2001;38:646-647
  10. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA et al.: Waardenburg syndrome. *Int J Dermatol* 1999;38:656-663
  11. Tekin M, Bodurtha JN, Nance WE et al.: Waardenburg syndrome type 3 (Klein Waardenburg syndrome) segregating with a heterozygous deletion in the paired box domain of PAX 3: a simple variant or a true syndrome? *Clin Genet* 2001;60:301-304
  12. Kadoi C, Hayasaka S, Yamamoto S.: Branch retinal vein occlusion in a patient with Waardenburg syndrome. *Ophthalmologica* 1996;210:354-357
  13. Smith S, Kolodziej P, Olney AH.: Waardenburg syndrome. *Ear Nose Throat J* 1998;77:257-258
  14. Nefesoğlu Ş, Abit F, Şengör T.: Waardenburg's Sendromu. XXV. Ulusal Türk Oft Kong Bül 1991;3:287-289
  15. Amoni SS, Abdurrahman MB.: Waardenburg's syndrome: case reports in two Nigerians. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979;16:172-175
  16. Varınlı İ, Genç N, Yalaz M.: Waardenburg Sendromu. TOD XXIII. Ulusal Kong Bül 1989;3:1073-1075
  17. Rundle P, Shields JA, Shields CL et al.: Vasoproliferative tumour of the ocular fundus associated with Waardenburg's syndrome. *Eye* 2000;14:105-106
  18. Moshfeghi DM, Wilson MW, Haik BG et al.: Retinoblastoma metastatic to the ovary in a patient with Waardenburg syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002;133:716-718
  19. Gupta V, Aggarwal HC.: Open angle glaucoma as a manifestation of Waardenburg's syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2000;48:49-50
  20. Jankauskiene A, Dodat H, Deiber M et al.: Multicystic dysplastic kidney associated with Waardenburg syndrome type 1. *Pediatr Nephrol* 1997;11:744-745
  21. Kimura H, Gauntt CD, Kashii S.: Waardenburg's syndrome and pituitary tumor. *Acta Ophthalmol* 1994;72:642-644