

## Waardenburg Sendromu

Ahmet EYİBİLEN<sup>a,1</sup>, Selçuk BULUT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı TOKAT

<sup>2</sup> Devlet Hastanesi, Göz Kliniği ELAZIĞ

### ÖZET

Waardenburg Sendromu (WS) işitsel-pigmenter sendromların heterojen bir grubu olup otozomal dominant geçişlidir. Etkilenen kişilerde sensörinöral işitme kaybı ve pigmentasyon bozukluklarıyla ortaya çıkar. İşitme azlığı ve diğer fenotipik özellikler yüksek oranda değişkenlik gösterir. İşitme kaybı çoğunlukla hastanın yaşamını etkileyen tek bulgudur. Bu çalışmada ikisinde WS Tip I, birinde WS Tip II tanısı konan üç hasta nedeniyle Waardenburg sendromu güncel literatür ışığında sunuldu.

©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Anahtar kelimeler:** Waardenburg sendromu, otozomal dominant, konjenital işitme azlığı, pigmentasyon bozukluğu.

### ABSTRACT

#### Waardenburg's Syndrome

Waardenburg Syndrome (WS) is a heterogenous group of auditory-pigmentary syndromes. This disease is an autosomal dominant disorder, characterized by the combination of sensorineural hearing loss and pigmentary abnormalities. Hearing loss and other phenotypic expression is highly variable. Hearing loss usually is only finding affected the patient's life. Here we report two patients with WS Type I and one patient with WS Type II.

©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

**Key words:** Waardenburg syndrome, autosomal dominant, congenital hearing loss, pigmentation disorders.

Waardenburg Sendromu (WS) hem klinik hem de genetik olarak oldukça değişken özellikleriyle ortaya çıkan işitsel-pigmenter sendromlardan biridir. Otozomal dominant geçişlidir. Etkilenen kişilerde sensörinöral işitme kaybı, gözlerde, saçta ve deride pigmentasyon bozukluklarıyla kendini gösterir (1- 4). Bu sendromun dört tipi tanımlanmıştır. Bu tanımlamada iç kantsular arası mesafenin uzaması ve lakrimal punktumun yer değiştirmesi olan distopia kantorum önemlidir. Distopia kantorum varsa WS Tip I, distopia kantorum yoksa WS Tip II olarak adlandırılırlar. Klein-Waardenburg Sendromu (WS Tip III) ilaveten üst ekstremitelerin tutulmasıyla ortaya çıkar ve genellikle WS Tip I' in basit bir varyasyonudur. Nadiren mikrosefali, iskelet anomalileri ve mental retardasyon da olabilir. Shah-Waardenburg Sendromu (WS Tip IV) ise WS Tip II ile birlikte Hirschsprung Hastalığı' nın kombinasyonudur (1,2, 3, 5, 6).

WS Tip I ve III' de kromozom band 2q35 de PAX3 (paired box family transcription factor) geninde mutasyonun varlığı gösterilmiştir. WS Tip II heterojen bir grubu oluşturur ve yalnızca % 10 vakada MITF (microphthalmia-associated transcription factor) mutasyonu gösterilebilmiştir. WS Tip IV' de birden fazla genin mutasyonu sorumludur: EDN3 (endothelin 3), EDNRB (endothelin B-receptor) ve SOX10 gen (1- 6).

Dünyada doğan 42000 çocuktan biri WS' lidir. Erkek ve kadın nüfusunu eşit oranda etkiler. Konjenital işitme

kayıplarının % 2' sini oluşturur (2, 3). İşitme azlığı tek ya da çift taraflı, sensörinöral ve genellikle de ilerleyici olmayan tiptedir (1, 2, 6, 7).

WS de yaşamı etkileyen bulgu çoğu kez işitme azlığıdır (5, 7). İşitmesi yaşamını etkileyecek seviyede az olan hastalarda işitmenin rehabilitasyonu önemlidir. Bu hastalar kulak burun boğaz polikliniklerine işitme azlığı ve/ veya konuşamama yakınmasıyla başvururlar. Bu çalışmada polikliniğimize işitme azlığı yakınmasıyla başvuran ve işitme azlığı farklı seviyelerde, ikisinde WS Tip I ve birinde WS Tip II tanısı konmuş üç hasta sunuldu. İşitmenin erken yaşta rehabilitasyonunun önemi vurgulandı.

### OLGU

**Olgu 1:** 2 yaşında kız çocuğu annesi tarafından konuşamama şikayetiyle getirildi. Anamnezinde intrauterin hayatta ve doğumdan sonra işitmeyi engelleyecek bir özellik yoktu. Muayenede heterokromik irisler (tek ya da çift taraflı iris hipokromisi), distopia kantorum, geniş burun kökü, kaşların devamlılığı (synophrys), saçta doğuştan itibaren bulunan beyaz perçem ve sol el dorsal kısımda, 3, 4 ve 5. parmakların proksimalinde vitiligo benzeri hipopigmente alanlar bulunmaktaydı (Şekil 1). İç kantsular arası mesafe 28mm, kanalikül uzunluğu 15mm idi. Soy geçmişinde çocuğun babasında da benzer özelliklerin olduğu öğrenildi. Otoskopik muayene normaldi. Hasta konuşma tonundaki sesli uyarılara

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Ahmet Eyibilen, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, TOKAT  
Tel: 0 356 228 0436 e-mail: aeyibilen@yahoo.com

tepki vermemektedir. Timpanogramda orta kulak basıncı ve kompliansı normaldir. Stapes refleksine yanıt alınmamıştır. İşitsel beyin sapı yanıtlarında sağ kulakta 100 dB' de, sol kulakta ise 110 dB' de V dalga elde edilebilmiştir. Temporal kemik ve beyin Bilgisayarlı Tomografisi (BT) normal olarak değerlendirilmiştir. Tüm bu karakteristik fenotipik özellikleriyle hastaya WS Tip I tanısı kondu.



**Şekil 1.** Waardenburg sendromu Tip I tanısı konan birinci hasta.

**Olgu 2:** 26 yaşında erkek hasta. Birinci olgunun babası. Kliniğinde işitme azlığı, safir mavisi irisler, fundusta hipopigmentasyon, distopia kantorum, synophrys, geniş burun kökü, her iki kaşta beyazlaşma vardı (Şekil 2). İç kantuslar arası mesafe 46mm, kanalikül uzunluğu 20mm idi. Punktumlar laterale kaymış, punktum medial kantus arası 5mm idi. Her iki önkol fleksör yüzde distalde birçok vitiligo benzeri hipopigmente alanlar bulunmaktaydı. Otoskopik bulgular normaldi. Odyometrik incelemede sol kulakta ağır derecede, sağ kulakta 500, 1000 ve 2000Hz' de 70 dB 4000Hz' de 80dB ileri derecede sensörinöral tipte işitme kaybı vardı. Timpanogramda orta kulak basıncı ve komplians normal, stapes refleksi sağda ipsi lateralde 500, 1000 ve 2000 Hz de alınırken sol kulakta yanıt alınmamıştır. Temporal kemik ve beyin BT normal idi. Hastaya bu bulgularıyla WS Tip I tanısı kondu.



**Şekil 2.** Waardenburg sendromu Tip I tanısı konan ikinci hasta.

**Olgu 3:** 15 yaşında erkek hasta. Ailesinde benzer şikayeti olan başka birey yoktu. Klinik bulgularında safir mavisi irisler ve işitme azlığı vardı. Distopia kantorum yoktu (Şekil 3). Fundusda bilateral yaygın hipopigmente alanlar bulunmaktaydı. Otoskopisi normal, odyogramda her iki kulakta simetrik olarak 500Hz' de 90 dB, 1000, 2000 ve 4000 Hz' de 100 dB' lik sensörinöral işitme kaybı mevcuttu.

Timpanogramda orta kulak basıncı ve komplians normal, stapes refleksine yanıt alınmamıştır. Temporal kemik ve beyin BT normal idi. Hastaya bu bulgularıyla WS Tip II tanısı kondu.



**Şekil 3.** Waardenburg sendromu Tip II tanısı konan hasta.

## TARTIŞMA

Waardenburg Sendromu' nda işitme azlığı ve pigmentasyon bozukluğunun nedeni etkilenen alanda melanositlerin fiziksel yokluğudur. Melanositler koklear endolenfin iyonik kompozisyonunu korumak için sitria vaskülarisde gereklidirler. Melanin ise gerekli değildir. Embriyoda melanositler nöral krestten otik kapsüle, buradan da sitria vaskülaris ve vestibüler duyu hücrelerin gelişeceği hedef epitele göç eder. Bu mekanizmadaki bozukluk nedeniyle sitria vaskülarisde melanosit bulunmaz. Melanositler olmazsa endokoklear işlev yerine getirilemez. Buna sekonder olarak Reissner membranı kollabe olur ve iç kulak dejenerasyona maruz kalır. Tüm melanositler retina pigment epiteli hariç, embriyonal nöral krest orijinlidir. Temporal kemik histopatolojik çalışmalarda melanositlerin kısmen ya da tamamen yokluğuna bağlı olarak Corti organında, sitria vaskülarisde, vestibüler duyu organı ve sinirlerinde atrofiye kadar varan değişiklikler gösterilmiştir (1, 4). Nöral krest kraniyofasyal kemikler, ekstremite kasları ve enterik nöronları içeren birçok dokuya da katkıda bulunur (1). Bu durum WS' de görülen işitsel-pigmenter özelliklerin yanında diğer doku defektlerini de açıklar.

Waardenburg Sendromu' nun tanısı fenotipik özelliklere göre konur. Sensörinöral işitme kaybı, heterokromik iris, saçta beyaz perçem, distopia kantorum ve birinci derece yakında WS' li hasta bulunması major kriterlerdendir. Minör kriterler ise deride pigment anomalileri, synophrys, basık burun kökü, hipoplastik ala nazi ve saçlarda erken beyazlaşmayı içerir. Tanı koymak için, major kriterlerin en az ikisi veya bir major, iki minör kriterin bulunması gereklidir (2, 5, 8). Bizim olgularımızda WS Tip I' li iki olgu major ve minör özellikler açısından zengin iken, WS Tip II' li olguda yalnızca iki major özellik bulunmaktaydı.

Distopia kantorum WS' nin sınıflandırılmasında önemlidir ve objektif kriterlere göre belirlenmelidir. W indeksine göre değerlendirilir. İç kantusların laterale dönmesi olan telekantus terimi distopia kantorum ile eşanlamdır. Hipertelörizm orbitalar arası mesafenin uzaması olup, tek başına WS' nin belirtisi değildir (1, 5, 7, 8). W indeksi 1.95 den büyük olmalıdır (5).

WS' de tanısal değeri olan radyolojik bulgu yoktur. Olguların bazılarında Mondini deformitesine benzer bulgular

bildirilmiştir. Koklear hipoplazi, posterior semisirküler kanalın yokluğu, hipoplastik superior semisirküler kanal ve lateral semisirküler kanal, vestibülde şekil bozukluğu ve oval pencere yokluğu da bildirilen bulgulardandır (3, 4, 8). Bizim olgularımızda temporal kemik BT' de patojik bir bulguya rastlamadık.

WS de sanıldığına aksine tam sağırılık çok yüksek oranda görülmez.. Hastaların ancak % 17' sinde işitme ileri seviyede etkilenmiştir (6). İşitme azlığı tek ya da çift taraflı, hafiften ileri dereceye kadar değişebilen, simetrik ya da asimetric olabilir. Sensorinöral ve genellikle de ilerleyici olmayan tiptedir. WS Tip I' de olguların % 35-75'inde WS Tip II' de ise % 55- 90' ında işitme kaybı vardır. WS Tip II' de işitme kaybı daha sık ve genellikle iki taraflı ve simetrik (1, 2, 6, 7). Bu yazıda sunulan olgularda işitme ileri seviyelerde etkilenmişti.

WS' nin klinik olarak önemi, çoğu zaman hastanın yaşamını etkileyen tek bulgunun işitme azlığı oluşudur (5, 7). Genetik geçişli işitme kayıplarında işitmenin rehabilitasyonu ön plandadır (6, 9). WS de işitme azlığının derecesinin çok değişken olması nedeniyle hastaların hepsinde işitmenin rehabilite edilmesi gerekemeyebilir. Öncelikle hastanın işitmesinin seviyesi belirlenmelidir. Mümkün olduğunca erken tanı konmalı ve hastanın yaşamını olumsuz etkilemesine izin verilmemelidir (6, 9). Bizim karşılaştığımız üç olgu bu yönüyle

#### KAYNAKLAR

1. Read AP. Waardenburg Syndrome. In: Kitamura K, Steel KP (Editors). Genetics in Otorhinolaryngology. Adv. Otorhinolaryngol. Basel: Karger, 2000: 32-38.
2. Black FO, Pesznecker SC, Allen K, Gianna C. A vestibular phenotype for Waardenburg Syndrome? Otol Neurotol 2001; 22: 188-194.
3. Oysu C, Oysu A, Aslan I, Tinaz M. Temporal bone imaging findings in Waardenburg' s syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001; 58: 215-221.
4. Merchant SN, McKenna AM, Baldwin CT, Milunsky A, Nadol JB. Otopathology in a case of type I Waardenburg' s syndrome. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110: 875-882.
5. Tosun F, Kertmen M, Yetişer S, Satar B, Özkaptan Y. Waardenburg sendromu: klinik sınıflama ve üç farklı olgu sunumu. Kulak Burun Boğaz Klinikleri 2000; 2: 37-40.
6. Grundfast KM, Atwood JL, Cuong D. Genetics and molecular biology of deafness. Otolaryngol Clin North Am 1999; 32: 1067-1088.
7. Oysu C, Oysu A, Aslan I, Tinaz M. Audiometric manifestations of Waardenburg' s syndrome. Ear Nose Throat J 2000; 79: 704-709.
8. Mumbuç S, Kanlıkama M, Kervancıoğlu R, Dışkırık İ. Waardenburg sendromu. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 1998; 10:141-144.
9. Onur T, Apaydın F. Çocukluk çağı genetik sensorinöral işitme kayıpları. Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi 2002; 9: 99-105.

*Kabul Tarihi: 16.02.2004*

ilginçti: İşitme engelliler okulunda okuyan, eğitim sonucu işitme cihazı ile başarılı bir şekilde iletişim kuran fakat ailesi ve kendisinin hastalığı hakkında bilgisi olmayan WS Tip II' li bir olgu; 2 yaşında konuşması gecikmiş, duygularını ifade edemeyince saldırgan davranışlara başlayan bir çocuk ve nisbeten işitmesi iyi fakat okula gitmemiş, okuma-yazma bilmeyen ancak yüzyüze dudak okumayla iletişim kuran bir baba.

WS Tip II' li olguya ve ailesine hastalık hakkında bilgi verildi. Genetik davranışı anlatıldı. WS Tip I' li çocukta işitsel beyin sapı yanıtlarında V. dalga elde edilmişti. İşitme seviyesi sağ kulakta 90dB, sol kulakta 100dB olarak saptandı. Bunun üzerine çocuğun iki kulağına belirlenen işitme cihazı uygulandı. Ailenin yardımıyla çocuk "anne, baba, su" gibi basit kelimeleri söylemeye başladı. Saldırgan davranışları azaldı. WS Tip I olan ikinci olgunun sağ kulağına işitme cihazı uygulandı. Hastanın çevresiyle daha rahat iletişim kurması sağlandı.

Sonuç olarak, Waardenburg Sendromu' nda işitme azlığı hastanın yaşamını ve eğitimini etkileyebilecek seviyede ise işitmenin rehabilitasyonu önemlidir. Fenotipik özelliklerinin tipik oluşu nedeniyle konjenital işitme azlığı olan çocuklarda bu sendrom akılda tutulmalıdır. Tanı erken konmalı ve hasta işitme rehabilitasyonu açısından değerlendirilmelidir.