

Waardenburg Sendromu: Bir Vaka Sunumu

Waardenburg Syndrome: A Case Report

Hayrullah Alp, Esmâ Alp*

Sarayönü Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hayrullah Alp
Sarayönü Devlet Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Sarayönü, Konya, Türkiye
Tel.: +90 332 617 15 15
Faks: +90 332 617 25 00
E-posta: drhayrullahalp@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.03.2009

Kabul Tarihi/Accepted: 18.08.2010

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

ÖZET

Giriş: İşitsel sorunlar ve cilt pigmentasyon bozuklukları ile seyreden sendromlar bir grup hastalık olup; deri, saç, göz ve kokleayı etkiler. Sıklıkla otozomal dominant kalıtım gösteren bu hastalık grubunun bir üyesi de Waardenburg sendromudur. Waardenburg sendromu, saçta beyaz perçem, konjenital sensorinöral işitme kaybı, ciltte hipopigmente maküller ve intraoküler yapıların gelişim anomalileri ile karakterizedir. Ancak her olguda sayılan bu tanısız özelliklerin tümü görülmemeyebilir. Ayrıca bu sendromun, klinik ve genetik özellikleri birbirinden farklı bilinen dört alt tipi vardır.

Olgu Sunumu: Bu makalede, Waardenburg sendromu Tip I tanısı konulan 3 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur. Ayrıca, aile bireylerinden bazılarında da aynı hastalık tespit edilmiştir.

Tartışma: Konjenital sensörinöral işitme kaybı bulunan hastalarda klinik bulguların varlığında Waardenburg sendromu da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. *Güncel Pediatri 2010; 8: 123-6)*

Anahtar kelimeler: Waardenburg sendromu, konjenital sensörinöral işitme kaybı, beyaz perçem, çocuk

SUMMARY

Introduction: Auditory-pigmentary syndromes are a group of diseases that effect the skin, hair, eyes and the cochlea. Waardenburg syndrome is one of the members of these autosomal dominantly inherited diseases. Waardenburg syndrome is characterized by white forelock, congenital sensorineural hearing loss, hypopigmented skin and anomalies of the intraocular tissues. How ever all these diagnostic features may not be seen in all patient. In addition, there are four subtypes of the syndrome in each of which the genetic and clinical findings are different.

Case Report: In this article, a-3-year old boy with Waardenburg syndrome Type 1 was described. Also, in some of the family members the same disease was diagnosed.

Conclusion: Waardenburg syndrome should be evaluated in the patients with congenital sensorineural hearing loss accompanied with the clinical findings. *(Journal of Current Pediatrics 2010; 8: 123-6)*

Key words: Waardenburg syndrome, congenital sensorineural hearing loss, white forelock, child

Giriş

Waardenburg sendromu ilk kez 1951 yılında Waardenburg tarafından tanımlanmış olup; ciltte ve irisde pigment bozukluğu, sensorinöral işitme kaybı, distopia kantorum (iç kantusların laterale yer değiştirmesi) ve saçta beyaz perçem ile karakterizedir (1,2). Hastalığın bilinen dört tipi vardır ve çoğu otozomal dominant olarak

kalıtılır (3,4). Genel olarak distopia kantorumun varlığında Tip I olduğu düşünülür (3). Ancak, çoğu olguda sayılan bu bulgular iç içe geçmiş olabilir (4). Hastalığın insidansı, genel populasyonda 1/42.000 olup konjenital sağırılık vakalarında %1,43 olarak bildirilmiştir (1). Görülme sıklığı açısından cinsler ve ırklar arasında fark yoktur (4). Sensorinöral işitme kaybının olması ve bir çok vakada rehabilitasyon gerektirmesi nedeniyle

hastalık önemlidir. Makalede, Waardenburg sendromu tip I tanısı konulan 3 yaşında bir erkek hasta sunulmuş olup ve bunun ışığında sendromun özellikleri gözden geçirilmiştir.

Olgu Sunumu

Üç yaşında erkek hasta kliniğimize öksürük ve ateş şikâyeti ile başvurdu. Öyküsünden hastanın çevreden gelen seslere geç cevap verdiği öğrenildi. Prenatal ve perinatal dönemde herhangi bir problemi olmayan hastanın doğumdan sonra işitmesini engelleyecek bir özellik de saptanmadı. Fizik muayenede; baş çevresi, boy ve kilo persantilleri yaşına göre normal sınırlarda olan (baş çevresi 50-75 persantil, boy 25-50 persantil, ağırlık 50-75 persantil) hastada, doğuştan itibaren var olan kafanın ön kısmındaki saçlarda beyaz perçeminin bulunduğu, kaşlarının ortada birleştiği ve gövdenin ön kısmında büyük bir hipopigmente lekesinin olduğu görüldü (Resim1, 2). Ayrıca, hastada geniş ve yüksek burun kökü ile birlikte distopia kantorumun (iç kantusların laterale yer değiştirmesi) varlığı dikkati çekti (Resim 2). İrisde heterokromisi olmayan hastanın otoskopik ve oftalmoskopik muayenesi ve diğer fizik muayene bulguları normal olarak değerlendirildi. Ancak, hastadaki benzer bulguların (işitme problemi, beyaz perçem, ciltte hipopigmente lekeler ve saçların erken beyazlayarak dökülmesi) ailenin bazı üyelerinde de olduğu soygeçmişten öğrenildi (Şekil 1). Tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkikleri normal olan hastanın işitsel beyin sapı yanıtının bilateral orta düzeyde azaldığı görüldü ve temporal kemik tomografisi normal olarak değerlendirildi. Ayrıca 'W' indeksi 2,09 olarak hesaplandı (4). Tüm bu karakteristik



Resim 1. Kafanın ön kısmındaki saçlarda beyaz perçem, distopia kantorum, yüksek ve geniş burun kökü görülümekte

fizik muayene ve laboratuvar bulguları eşliğinde hastaya Waardenburg sendromu tip I tanısı konuldu.

Tartışma

Waardenburg sendromu, melanositlerin sayısal ve fiziksel bozukluğunun bulunduğu bir hastalıktır. Sonuçta, primer olarak cilt ve koklea etkilenmektedir. Çünkü melanositler hem cilt renginin oluşturulmasında hem de koklear endolenfin iyonik kompozisyonunu korumada görevlidirler (5). Melanositlerin, embriyolojik gelişimin erken dönemlerinde nöral krestten, vestibüler duyu hücrelerine farklılaşacakları hedef epitelyuma göçü aşamasındaki bozukluklar sonucu, melanositlerin kısmen veya tamamen yokluğuna bağlı olarak vestibüler duyu organı ve sinirlerinde atrofiye varan değişiklikler görülebilir (6). Bu embriyolojik gelişim aşamalarındaki bozukluklara ve klinik bulgulara dayanılarak sendromun bilinen 4 tipi tanımlanmıştır: melanosit spesifik sorunların olduğu tip 2 ve nöral krestteki gelişim sorunlarına bağlı tip 1, 3 ve 4 (7).

Waardenburg sendromu Tip 1, otozomal dominant olarak kalıtılır ve vakaların %99'unda distopia kantorum saptanır (4,7). Vakaların tama yakınında 2q35'de PAX3 mutasyonu tespit edilmiştir (4). Tip 2 yine otozomal dominant kalıtılır ancak bu tipte distopia kantorum saptanmaz veya nadirdir ve genetik olarak heterojen bir grup olup %15 vakada 3p12,3-p14,1'de MITF mutasyonu saptanır (4). Tip 3 (Klein-Waardenburg) sıklıkla sporadik olmasına rağmen otozomal dominant da geçebilir. Ancak, ekstremitelerde kaslarında hipoplazi, dirsek ve parmaklarda kontraktürler

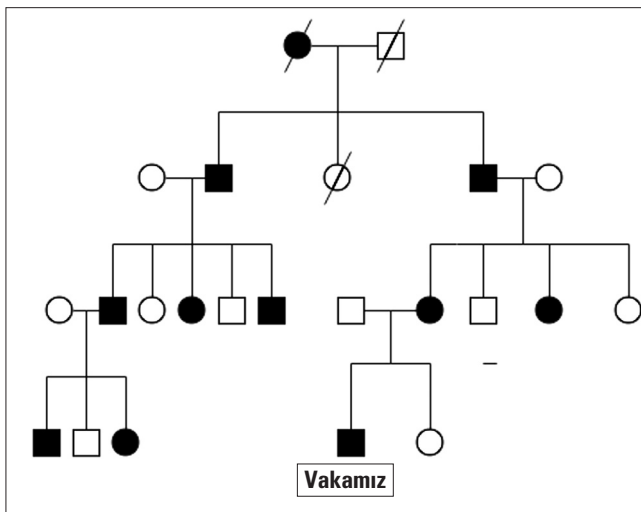


Resim 2. Gövdenin ön kısmında büyük hipopigmente leke görülüyor

de eşlik edebilir (4,7). Genetik olarak tip 1'in varyasyonudur; çoğunlukla heterozigot PAX3 mutasyonu varken bazen de homozigot mutasyon saptanabilir (7). Tip 4, Shah-Waardenburg sendromu olarak da bilinir, sıklıkla otozomal resesif olarak geçer ve Hisprung hastalığı eşlik edebilir (7). Tip 4'de homozigot EDN3 veya EDNRB gibi mutasyonlarını da içeren çeşitli mutasyon tipleri görülebilir (4,7).

Waardenburg sendromunun tanısı fenotipik özelliklere göre konulmaktadır. Waardenburg korsosiyumu tarafından belirlenen bu özelliklere göre; sensörinöral işitme kaybı, heterokromik iris, saçta beyaz perçem, distopia kantorum ve etkilenen kişilerin birinci derece yakınlarında Waardenburg sendromunun varlığı major kriterleri oluştururken; deride pigment anomalileri, sinofris (kaşların ortada birleşmesi), basık burun kökü, hipoplastik alana ve saçlarda erken beyazlaşma minör kriterler olarak belirlenmiştir (8). Tanı için iki major veya bir major ve iki minör özellik yeterlidir. Vakamızda; sensörinöral işitme kaybı, distopia kantorum, beyaz perçem vardı ve ailede birinci derece akrabalarda da benzer özellikler mevcuttu (Resim 1). Ayrıca, minör kriterlerden deride hipopigmente lekeler, sinofris, burun kökü basıklığı dikkat çekiciydi.

Waardenburg sendromlu olgularda distopia kantorum sıklığı %41,2 ile %99 arasında değişmektedir (8). Bunu belirlemek için W indeksi geliştirilmiş olup, $W \text{ indeksi} = X + Y + a/b$, $(X = [a - (0,21119c + 3,909)]/c)$ ve $Y = [2a - (0,2497b + 3,909)]/b$; a= iç kantuslar arası mesafeyi, b= pupil arası mesafeyi, c= dış kantuslar arası mesafeyi mm. cinsinden ifade eder şeklinde hesaplanır ve 2,07'nin üzerinde ise distopiye gösterir (4,8,9). Bizim



Şekil 1. Etkilenen bireyleri gösteren ailenin soyağacı

vakamızda da W indeksi 2,09 olarak hesaplanmış olup distopia kantorum mevcuttu.

Sendromda rastlanabilen iris heterokromisi komplet veya parsiyel olabilir. Ancak, bu klinik bulguya Waardenburg sendromu Tip 1 vakalarında %4,2 oranında rastlanırken Tip 2'de %27,5 olarak bildirilmiştir (4). Hipoplastik mavi iris ise Tip 1'de daha sık olarak görülmektedir (7). Bizim vakamızda bu bulgulardan hiç birisi de yoktu. Hipopigmente maküllere tüm vakaların %8,3 ile %50'sinde rastlanırken, beyaz perçem %17 ile %58,4 oranında görülmektedir (2). Diğer taraftan, burun kökü genişliğinin görülme sıklığı %17-78 arasında değişirken, sinofris %17,6-%69 arasında görülmektedir (4). Konjenital sağırliğin insidansı ise %9-62,5 arasında değişmektedir (2,4). Ayrıca, Waardenburg sendromu Tip 1 ile birlikte laringomalazi de bildirilmiştir (10).

Ayrırcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar; Fisch, Rozycki, Woolf, Pendred, Ziprkowski-Margolis sendromları ile diğer nörokutanöz sendromlar ve vitiligo'dur. Erken grileşen saçlar ve konjenital sağırılık Fisch sendromunun karakteristik bulguları olarak kabul edilmektedir (9). Vitiligo ile birlikte otozomal resesif geçişli sağırılık ise Rozycki sendromu olarak bilinmektedir. Woolf sendromunda piebaldizme (melanosit gelişiminde kalıtsal bozukluk hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon şeklinde olabilir) sağırılık eşlik etmektedir (11). Pendred sendromu ise; otozomal resesif geçiş gösteren, kokleanın gelişimsel anomalileri, sensorinöral işitme kaybı ve difüz tiroid büyümesi ile karakterize bir sendromdur. Ziprkowski-Margolis sendromu, X'e bağlı resesif geçişlidir ve tipik kraniyofasiyal anomaliler ile birlikte konjenital sağırılık, deri ve saçın pigment anomalileriyle karakterize bir hastalıktır (9,11).

Waardenburg sendromunda, sensörinöral işitme kaybının tedavisinde koklear implantasyon yapılabilmektedir (12). Ancak, tedavinin başarısını değerlendirebilmek için uzun dönem takip sonuçlarına gerek vardır.

Sonuç olarak, klinik özelliklerinin özgün olmasına rağmen Waardenburg sendromu kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Özellikle sensörinöral işitme kaybı bulunan hastalarda bu sebeple erken tanı konması ve gerekli rehabilitasyona erken başlanması önemlidir. Diğer taraftan, genetik danışmanlık açısından ailede etkilenmesi muhtemel bireylerin belirlenmesi ve ailenin bu şekilde önceden bilgilendirilmesi de hızlı rehabilitasyon için gereklidir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA, Janniger CK. Waardenburg syndrome. *Int J Dermatol* 1999;38:656-63.
3. 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.
4. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 1997;34:656-65.
5. Black FO, Pesznecker SC, Allen K, Gianna C. A vestibular phenotype for Waardenburg Syndrome? *Otol Neurotol* 2001;22:188-94.
6. 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;110:875-82.
7. Newton VE, Read AP. Waardenburg Syndrome. *Audiological Medicine* 2003;1:77-88.
8. Konno P, Silm H. Waardenburg syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:330-3.
9. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA, Janniger CK. Waardenburg syndrome. *In J Dermatol* 1999;38:656-63.
10. Thapa R, Mallick D, Ghosh A, Ghosh A. Waardenburg syndrome associated with laryngomalacia. *Singapore Med J* 2009;50:401-3.
11. Krishtul A, Galadari I. Waardenburg syndrome: case report. *Int J Dermatol* 2003;42:651-2.
12. Deka RC, Sikka K, Chaturvedy G, Singh CA, Venkat Karthikeyan C, Kumar R et al. Cochlear implantation in Waardenburg syndrome: the Indian scenario. *Acta Otolaryngol* 2010;6:1-4.