

Você conhece esta síndrome?^{*}

Do you know this syndrome?^{*}

Erick Dancuart Omar¹

Maria Cecília Machado-Rivitti³

Zilda Najjar Prado de Oliveira²

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, de 10 anos de idade, filha de pais não consangüíneos, apresenta desde o nascimento alterações de pele e cabelos. Seu desenvolvimento e seu crescimento eram normais, e não havia antecedentes relevantes na família.

Ao exame dermatológico observavam-se máculas acrómicas com ilhotas de pele hiperpigmentada distribuídas na face (figuras 1 e 2), tronco (Figura 3) e membros, bem como algumas máculas hiperacrômicas localizadas no dorso e hipocôndrio esquerdo (Figura 3). Notavam-se poliose e heterocromia da íris (Figura 1). Havia surdez bilateral congênita.

QUE SÍNDROME É ESTA?

Síndrome de Waardenburg (SW) tipo 2B

Em 1951 o oftalmologista holandês Petrus Johannes Waardenburg descreveu um novo quadro, hoje conhecido com síndrome de Waardenburg tipo 1 (SW1), caracterizado por surdez congênita, *dystopia canthorum* (deslocamento lateral do canto interno do olho), alterações pigmentares da íris e dos cabelos.¹

Trata-se de genodermatose incomum, de apresentação clínica heterogênea, em que há defeito de estruturas derivadas da crista neural. Afeta aproximadamente um em cada 42.000 nascidos vivos,^{2,3} sem predileção por raça ou sexo. É responsável por aprox-



FIGURA 1: Máculas hipocrômicas, heterocromia da íris



FIGURA 2: Poliose de supercílios e cílios associada à canície precoce

Recebido em 05.02.2007.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 22.03.2007.

^{*} Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – (FMUSP), São Paulo, (SP), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum.

¹ Residente do 3º ano de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – (USP), São Paulo, (SP), Brasil.

² Médica-assistente do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – (USP), São Paulo, (SP), Brasil.

³ Médica-assistente do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – (USP), São Paulo, (SP), Brasil.



FIGURA 3: Máculas acrómicas com ilhotas de pele hiperpigmentadas (aspecto moteado) no tronco e máculas hiperacrômicas localizadas no dorso

imadamente 3% das causas de surdez congênita.⁴ O modo de herança é autossômico dominante, com baixa penetrância, expressividade variável e acentuada heterogeneidade genética.³ As alterações pigmentares originam-se da migração defeituosa dos melanoblastos da crista neural até a pele do embrião.⁵ São reconhecidas, até o presente, mutações em seis genes diferentes, todos necessários ao desenvolvimento normal dos melanócitos.⁶

As manifestações dermatológicas da SW consistem em alterações da pigmentação de pele e pêlos (figuras 1, 2 e 3). As lesões cutâneas (presentes em percentual que varia de oito a 50% dos casos) são máculas acrómicas, de bordas bem delimitadas e tamanho variável, que podem conter “ilhotas” hiper-

crômicas. Histologicamente apresentam ausência ou marcada diminuição do número de melanócitos. Há descrição da presença de máculas hiperpigmentadas sobre pele normal que, em conjunto com as lesões hipopigmentadas, dão aparência moteada ao tegumento (Figura 3).^{3,7}

A poliose ocorre em proporção que varia de 17 a 58% dos pacientes com SW, acometendo a mecha frontal ou, mais raramente, canície precoce de cabelos, cílios, sobrancelhas e outros pêlos do corpo (figuras 1 e 2).^{3,8}

As manifestações clínicas mais conhecidas são as alterações pigmentares oculares. A heterocromia da íris pode ser total (olhos de cores diferentes) (Figura 1) ou parcial (um mesmo olho com duas cores diferentes), e é observada entre 21 e 28% dos casos. A iso-hipocromia da íris (ambos os olhos azuis, pálidos e pouco brilhantes) é menos reconhecida, ocorrendo entre 15 e 42% dos pacientes.

A SW é classificada em cinco subtipos, de acordo com as manifestações clínicas apresentadas.

A SW tipo 1 é a forma clássica. Os pacientes apresentam face característica determinada pela *dystopia canthorum* (deslocamento lateral do canto interno do olho), base nasal proeminente e alargada, marcada hipoplasia dos ossos nasais e maxila encurtada. Observam-se os transtornos pigmentares da pele e dos pêlos descritos acima. Surdez uni ou bilateral é mencionada em proporção que varia de 17 a 40% dos casos.^{2,8,9} A hetero ou isocromia da íris afeta aproximadamente 20% dos casos.^{8,10} Na SW tipo 2 a ausência da *dystopia canthorum* constitui a principal diferença. Há maior frequência de surdez neurosensorial (77%) e presença de heterocromia da íris em aproximadamente metade dos pacientes.³ Há dois

QUADRO 1: Critérios diagnósticos

CRITÉRIOS MAIORES

SURDEZ NEUROSENSORIAL CONGÊNITA
ALTERAÇÕES PIGMENTARES DA ÍRIS
HIPOPIGMENTAÇÃO DOS CABELOS
PARENTES DE PRIMEIRO GRAU AFETADOS
DYSTOPIA CANTHORUM

CRITÉRIOS MENORES

LEUCODERMIA CONGÊNITA (múltiplas áreas de pele hipopigmentada)
SINOFRIS (hiperplasia da porção medial dos supercílios)
BASE NASAL PROEMINENTE
HIPOPLASIA DA ASA DO NARIZ
CANÍCIE PRECOCE (predominante em indivíduos brancos com mais de 30 anos)

subtipos (2A e 2B), sendo o primeiro associado a manifestações sistêmicas (agenesia de vagina, útero e anexos, espinha bífida, mielomeningocele e rabdomiossarcoma, entre outros) o que não ocorre no tipo 2B, que é o apresentado acima. O tipo III (Klein-Waardenburg) é a associação do fenótipo do tipo 1 a comprometimento neurológico e malformações musculoesqueléticas, principalmente das extremidades.³ No tipo IV (Shah-Waardenburg ou Waardenburg-Hirschsprung) encontra-se a associação da SW tipo 2 com o megacólon agangliônico congênito.^{3,9}

Em 1992, a Sociedade da Síndrome de Waardenburg propôs critérios diagnósticos para SW1. Indivíduos devem ser considerados afetados com a

SW 1 se apresentarem dois critérios maiores ou um maior e dois menores (Quadro 1).¹¹ Para serem classificados como portadores de SW 2 deverão apresentar dois critérios maiores (exceto a *dystopia canthorum*, principal diferença entre os subtipos 1 e 2).¹²

Os principais diagnósticos diferenciais da SW são: piebaldismo, albinismo, vitiligo, síndrome de Teitz (hipopigmentação generalizada associada à surdez congênita) e albinismo ocular associado à surdez neurossensorial.

É importante o conhecimento dessa síndrome para o posterior aconselhamento genético e diagnóstico precoce, nos casos de surdez, para abordagem terapêutica apropriada. □

Resumo: Na síndrome de Waardenburg, genodermatose autossômica dominante, distúrbios da pigmentação (hipo ou acromia de pele e cabelos, heterocromia da íris) podem se associar a surdez, distopia do canto interno do olho e, eventualmente, outras malformações de intestino e ósseas. Os autores relatam um caso clínico da síndrome de Waardenburg tipo 2B, apresentam a classificação da doença com os critérios diagnósticos e discutem o diagnóstico diferencial, que deve ser feito com vitiligo, piebaldismo e diferentes formas de albinismo.

Palavras-chave: Albinismo; Piebaldismo; Síndrome de Waardenburg; Vitiligo

Abstract: *Waardenburg syndrome is a dominant autosomal condition in which alterations of pigmentation (hypochromia or achromia of the skin and hair, heterochromia of the iris) can be associated with deafness, lateral displacement of the inner canthi of the eyes and occasionally bowel or skeletal malformations. We report a case of Waardenburg syndrome type 2B, present the classification of the disease with diagnostic criteria and discuss differential diagnosis, which should include vitiligo, piebaldism and different forms of albinism.*

Keywords: *Albinism; Piebaldism; Vitiligo; Waardenburg syndrome*

REFERÊNCIAS

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 and with congenital deafness. *Am J Hum Genet.* 1951;3:195-253.
2. Grundfast KM, Siparsky N, Chuong D. Genetics and molecular biology of deafness. Update. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:1367-94.
3. Konno P, Silm H. Waardenburg syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:330-3.
4. Gilbert P. A-Z reference book of syndromes and inherited disorders. London: Chapman and Hall; 1996. p. 332-5.
5. Tomita Y, Suzuki T. Genetics of pigmentary disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;131C:75-81.
6. Tachibana M, Kobayashi Y, Matsushima Y. Mouse models for four types of Waardenburg syndrome. *Pigment Cell Res.* 2003;16:448-54.
7. Gonul M, Dogan B, Isci Y, Varol G. Parry-Romberg syndrome in association with anti-dsDNA antibodies: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:740-2.
8. Orlow S. Genetic disorders of pigmentation. In: Harper J, Orange A, Prose N, eds. *Textbook of pediatric dermatology.* Oxford: Blackwell Science; 2000. p. 955-72.
9. Willner JP. Genetic evaluation and counseling in head and neck syndromes. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:1159-69.
10. Willner JP. Genetic evaluation and counseling in head and neck syndromes. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:1159-69.
11. Dohil MA, Baugh WP, Eichenfield LF. Vascular and pigmented birthmarks. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47:783-812.
12. Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, Arnos KS, Asher JH Jr, Beighton P, et al. Waardenburg syndrome (WS) type I 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; 50:902-13.
13. Liu XZ, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type II: phenotypic findings and diagnostic criteria. *Am J Med Genet.* 1995;55:95-100.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Maria Cecília Rivitti-Machado
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar
255, 3º andar, sala 3070
05403 000 São Paulo - SP
E-mail: m3cr@hotmail.com