



¹ Halil brahim ÖNDER

¹ Murat TUNÇ

² Harun YÜKSEL

³ Fatma Sılan

¹ Murat KAYA

¹ Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Düzce,
Türkiye.

² Dicle Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Diyarbakır,
Türkiye.

³ Çanakkale Onsekiz Mart
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı,
Düzce, Türkiye.

Submitted/Ba vuru tarihi:

25.04.2013

Accepted/Kabul tarihi:

29.04.2013

Registration/Kayıt no:

13.04.295

**Corresponding Address /
Yazı ma Adresi:**

Dr. H. brahim ÖNDER

Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, Konuralp,
81620, Düzce, Türkiye.

e-posta:

dribrahimonder@yahoo.com

© 2013 Düzce Medical Journal
e-ISSN 1307- 671X
www.tipdergi.duzce.edu.tr
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

Waardenburg Sendromlu Hastalarda Göz Bulguları

Ocular Findings in Patients with Waardenburg Syndrome

ÖZET

Waardenburg Sendromu (WS) i itmel-pigmenter sendromların heterojen bir grubudur. WS cilt ve saçta depigmente yamalar, canlı mavi gözler veya iris heterokromisi ve sensörinöral i itme kaybı bulgularını içeren pigmentasyon anormallikleri ile karakterizedir. itme azlığı ve di er fenotipik özellikler yüksek oranda de i kenlik gösterir. WS de i ik toplumlarda 1/20000 ile 1/42000 sıklıkta görülebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Waardenburg sendromu, iris heterokromisi, i itme kaybı.

ABSTRACT

Waardenburg Syndrome (WS) is a heterogenous group of auditory-pigmentary syndromes. WS is characterized by the association of pigmentation abnormalities, including depigmented patches of the skin and hair, vivid blue eyes or heterochromia irides, and sensorineural hearing loss. Hearing loss and other phenotypic expression is highly variable. WS can be seen with a frequency of 1/20000 - 1/42000 in different populations.

Key Words: Waardenburg syndrome, iris heterochromia, deafness.

G R

Waardenburg Sendromu (WS) hem klinik hem de genetik olarak oldukça de i ken özellikleriyle ortaya çıkan nadir görülen pigment anomalileri ve nöral yarıktan köken alan dokuların çe itli defektleriyle karakterize pigmenter sendromlardan biridir (1,2). İlk olarak 1951 yılında Hollandalı oftalmolog ve genetikçi olan PJ Waardenburg tarafından distopia kantorum ile birlikte medial kantusun lateral yer de i imi ve blefarofimozis, çıkık geni burun kökü, ka ların medial kısmının hipertrikozu, poliozis (beyaz perçem), heterokromik iris ve sa ırlık ile karakterize otozomal dominant geçi li bir hastalık ekinde tanımlanmıştır (3-5). WS nun görülme sıklığı de i ik toplumlarda 1/20000 ile 1/42000 arasında de i iklik göstermektedir (1). Etkilenen ki ilerde sensörinöral i itme kaybı, gözlerde, saçta ve deride pigmentasyon bozukluklarıyla kendini gösterir (6).

KL N K VE TANI

WS unda de i ik klinik tablolar ve penetrasyon nedeniyle tanı koymada güçlükler bulunmaktadır. WS' lu bütün hastalarda, klinik belirtilerin hepsini ta immalarından dolayı, inkomplet formlar daha sık izlenmektedir. WS dört tip (tip I-IV) olarak tanımlanmıştır (1,7,8).

WS' nun tanısı fenotipik özelliklere göre konur. WS' unda sensörinöral i itme kaybı, poliozis (saçta beyaz perçem), kıl hipopigmentasyonu (vücut kıllarında beyazlanma), iriste pigmenter anormallik (segmental veya total hipopigmentasyon, heterokromik iris), lakrimal punktum ve iç kantusun lateral yer de i imi (distopia kantorum), burun kökü ve ka medialinin çıkıklığı ve geni li i, hipopigmente maküler lezyonlar ve birinci derece akrabada WS tanısı varlığı ana tanı kriterleri olarak kabul edilmektedir (2,9). Minör tanı kriterleri ise do umsal lökoderma, sinophrys (ka ların mediale uzanımı), geni burun kökü, burun kanatları hipoplazisi ve 30 ya ından önce saçlı deride beyaz hakimiyetidir. Tanı için ana tanı kriterlerinden ikisinin mevcudiyeti veya ana kriterlerden biriyle beraber iki minör kriter varlığı gereklidir (2,10,11). WS' una patognomonik olan radyolojik bulgu bulunmamakla birlikte olguların bazılarında Mondini deformitesine benzer bulgular bildirilmiştir. En sık görülen bulgu geni vestibuler aquaduktustur (10-13). Waardenburg Konsorsiyumu tarafından önerilen tanı kriterleri Tablo 1' de gösterilmiştir (5).

Distopia kantorumun varlığı (iç kantuslar arası mesafenin uzaması ve lakrimal punktumun yer de i tirmesi) WS unun 4 alt tipinin tanımlanmasında ve sınıflandırılmasında önemlidir. Dourmishev ve ark, çalı malarında tüm WS' lu olgularda distopia kantorum oranının %41.2-

99 arasında de i ti ini belirtmi lerdir (14). Bu durum, interpupiller mesafe ve di kantüsler arası mesafe normal iken iç kantüslerin ve punktumun dı a do ru yer de i tirmesidir. Smith ve ark. WS' lu olgularda bu nedenle gözya ı kanallarında da anormalli in sık oldu unu belirtmi lerdir (15). Nefeso lu ve ark. punktumun laterale yer de i tirmesine ba lı kronik dakriyosistiti olan WS' lu bir olguda dakriyosistorinostomi ve silikon tüp uyguladı lardır (16). Distopia kantorum objektif kriterlere göre belirlenmelidir. Distopia kantorum varlı ı, Waardenburg indeksi (WI) hesaplanarak bulunur (14,17). WI, normalde 1.95'in altında olmalıdır. Arias ve Mota'nın geli tirdi i W indeksi distopia kantorum tanısında kullanılmaktadır. W 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= pupiller arası mesafeyi, c= di kantuslar arası mesafeyi mm.cinsinden ifade eder) ekinde hesaplanır ve 2.07'nin üzerinde ise distopiyi gösterir (5,14). ç kantusların laterale dönmesi olan telekantus terimi distopia kantorum ile e anlamlıdır. Hipertelörizm orbitalar arası mesafenin uzaması olup, tek ba ına WS' nin belirtisi de ildir. Distopia kantorum varsa en sık görülen tip olan WS Tip I, i itme kaybı ve heterokromi ön plandayken distopia kantorum yoksa WS Tip II olarak adlandırılırlar. WS Tip III (Klein-Waardenburg Sendromu) WS I' deki bulgulara ilaveten kasiskelet sistemi anormalli i özellikle üst ekstremitelerin tutulması e lik eder ve genellikle WS Tip I' in basit bir varyasyonudur. WS Tip III de nadiren mikrosefali, iskelet anomalileri ve mental retardasyon da olabilir. WS Tip IV (Shah-Waardenburg Sendromu) ise WS Tip II' deki bulgularla birlikte Hirschsprung Hastalı ı (konjenital aganglionik megakolon)' nun kombinasyonudur (5,7,14).

Ortalama her 42.000 do umda bir görülen sendrom her iki cinste ve tüm ırklarda e it olarak görülmektedir. WS insidansı konjenital sa ırlık olgularında ise %1-2'dir. WS unda sanıldı ının aksine tam sa ırlık çok yüksek oranda görülmez. Hastaların ancak % 17' sinde i itme ileri seviyede etkilenmi tir(18). Tek ya da çift taraflı, sensörinöral ve genellikle de ilerleyici olmayan tipte olan i itme azlı ı konjenital i itme kayıplarının % 2'sini olu turmaktadır. WS' unda simetrik ya da asimetric olabilen nörosensoriyel i itme kaybı seviyesi hafiften ileri dereceye kadar de i kendir. WS Tip I' de olguların % 35-75' inde WS Tip II' de ise % 55- 90' ında i itme kaybı vardır (18- 21).

WS' nin klinik olarak önemi, ço u zaman hastanın ya amını etkileyen tek bulgunun i itme azlı ı olu udur (4,21). Genetik geçi li i itme kayıplarında i itmenin rehabilitasyonu ön plandadır (18). WS de i itme azlı ının derecesinin çok de i ken olması nedeniyle hastaların hepsinde i itmenin rehabilite edilmesi gerekmektedir. Öncelikle hastanın i itmesinin seviyesi belirlenmelidir. Mümkün oldu unca erken tanı konmalı ve hastanın ya amını olumsuz etkilemesine izin verilmemelidir.

WS' unda üç tür iris pigment bozuklu u gözlenir bunlar tam heterokromi iridis, kısmi veya segmental heterokromi ekinde dir. Bu lezyonlar tek taraflı veya iki taraflı ve iki taraflı isohypochromia iridis (soluk mavi göz) ekinde olabilir. Kısmi ya da tam olabilen iris heterokromisi WS olan bireylerin% 21 ile 28 inde gözlenir. Tip-II de %47 oranında olacak ekinde en yaygın oldu u bildirilmi tir. Isohypochromia iridis 14,9-42% oranında rapor edilmi tir (14,22,23). Bu hastalarda fundus pigmentasyonu tanısal anlam ta imamaktadır ancak yama tarzında hipopigmentasyon, mottling, albinoid tip de i iklikler görülebilece i belirtilmi tir (6,14,24). Varınlı ve ark, iki WS' lu olgularında fundusta pigmenter de i iklikler izlemi lerdir (25). Hipopigmente alanlara kom u yo un hiperpigmentasyon alanları görülebilir. Bu durum, melanositlerin homojen da ılımının bozulmasıyla lokalize toplanmasına ba lıdır (6,26,27).

Kadoi ve ark oküler pigmentasyon de i ikli i varlı ında Fuchs heterokromik iridosikliti, Horner sendromu, Vogt Kayanagi Harada sendromu'nun ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerekti i ini belirtmi lerdir (28). Fundusta pigmenter de i ikli i olan hastalarda fundus'un vazoproliferatif tümörleri yönünden dikkatli olunmalıdır (27). Literatürde WS' lu bir olguda retinoblastoma bildirilerek bu iki durumun beraber görülebilece i belirtilmi tir (29).

Waardenburg sendromlu hastaların irisleri ile ilgili histopatolojik çalı malar sınırlıdır. Mullaney ark ları (30) tip-II Waardenburg sendromu olan bir hastada irisin ık ve elektron mikroskopik bulgularını tarif etmi lerdir. Di er kahverengi göz ile kar ıla tırıldığında derin mavi irisde stromal melanosit sayısında bir azalma bulmu lardır. Kahverengi iris ile kar ıla tırıldı ında mavi irisde ayrıca melanozomlar küçük ve sayıca daha az olarak tespit etmi lerdir (30).

WS' unda iriste ve fundusta pigmenter de i ikliklerin yanı sıra retinal ven tıkanıklı ıda görülebilir (28). Literatürde ayrıca açık açılı glokomun WS ile ili kisi belirtilmi tir (26,31). Nork ve ark iristeki pigmentasyon de i ikliklerinin trabeküler a geli iminde anormalli e neden olması sonucu WS' nda glokom riskinin arttı ını dü ünlemektedirler (26).

Literatürde WS-1 tanısı konan bir yenido an bebekte multistikistik displastik böbrek izlenmi tir (32). Farklı bir olguda ise beraberinde hipofiz tümörü görülmü tür (33). Her iki durumun da embriyolojik kökeninin aynı olması nedeniyle WS' u olan ki ilerin sistemik muayeneleri önemlidir.

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, ka ve vücut kıllarında normalden erken a arma görülebilir (14). Ciltte hipopigmentasyon alanları veya normal cilt üzerinde hiperpigmente maküller izlenebilir (1,14).Kraniyofasiyal de i iklikler içinde distopia kantorum haricinde burun kökü hiperplazisi, ka ların mediyalinde hipertrikosis %17.6- 78 oranında görülebilmektedir (34).

WS, nöral krest hücrelerinin geli im anomalisine ba lı olarak geli en nadir görülen bir hastalıktır. Bu sendromda melanosit geli imi için gerekli olan genlerde mutasyon izlenmektedir. WS tip-IV ço unlukla otozomal resesif geçi li iken di er tipler otozomal dominant geçi lidir. WS tip I ve III de kromozom band 2q35 de PAX3 (paired box family transcription factor) geninde mutasyonun varlı ı gösterilmi tir. WS Tip II heterojen bir grubu olu turur ve yakla ık % 15 vakada MITF

Tablo 1. Waardenburg Konsorsiyumu Tarafından Önerilen Tanı Kriterleri

A- Major Kriterler

1. Konjenital sensorinöral işitme kaybı
2. İrisin pigment düzensizlikleri (Komplet heterokromik iris, parsiyel veya segmental heterokromi, hipoplastik mavi göz)
3. Saç hipopigmentasyonu (polio/is beyaz perçem)
4. Distopia kantorum
5. Etkilenen birinci derece akrabalar

B- Minör Kriterler

1. Konjenital lökoderma
2. Sinophrys
3. Geniş ve yüksek burun kökü
4. Saçların erken grileşmesi (<30 yaş)
5. Ala nasi hipoplazisi

(microphthalmia-associated transcription factor) mutasyonu gösterilebilir. Tip-IV WS lu hastalarda endotelin-3 (EDN3), endotelin reseptörü-B (EDNRB) ve SOX10 gen mutasyonları tespit edilmiştir. Transkripsiyon faktörleri olan PAX3, MITF ve SOX10 ile sinyal molekülleri olan EDNRB ve EDN3 ilkel nöral krest hücrelerinde melanosit gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Bu genlerindeki mutasyon sonucu melanosit gelişimi bozulmuş hastalık gelişir. Ancak genetik geçişi saptanamadığı olgular da mevcuttur (14,22,28,34,35).

Fisch, Rozycki, Woolf, Pendred ve Ziprkowski-Margolis sendromları ayrı bir tanıda dikkat edilmesi gereken sendromlardır. Erken grile saçlarla konjenital saırlık tamamen ayrı bir lekilde Fisch Sendromu olarak kabul edilmektedir. Vitiligo ile birlikte otozomal resesif geçişli saırlık Rozycki Sendromu olarak bilinmektedir. Woolf sendromunda piebaldizm ve saırlık vardır. Pendred; otozomal resesif geçişli, kohleanın gelişimsel anomalileri, sensorinöral işitme kaybı ve difüz tiroid büyümesi ile karakterize bir sendromdur. Ziprkowski-Margolis Sendromu, X'e bağlı resesif geçişli, konjenital saırlık, deri ve saçın pigment anomalileriyle karakterize bir durumdur (5,8,14).

SONUÇ

Fenotipik özelliklerinin özgün olmasına rağmen WS tanısı sendrom olarak değerlendirilmeyip gözden kaçırılmaktadır. WS için etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Poilozis spontan kaybolması ve beyaz maküllerin spontan repigmentasyonu görülebilir. İşitme kaybının erken tanısı ve tedavisi, normal sosyal ve mental gelişim için önemlidir. Saırlık ve konu amama yakınmaları ile getirilen çocukların ayrı bir tanısında WS da düşünülmalıdır. Genetik danışmanlık kapsamında yapılabilecek kromozomal mutasyon araştırmaları ve hastalığın soy ağacı çıkarılarak, etkilenmesi muhtemel diğer aile bireylerinin tespit edilmesi ve daha sonra doğacak çocuklar için ailenin bilgilendirilmesi, işitme kaybı hastasının yaşamını ve eğitimini etkileyebilecek seviyede işitme itmenin rehabilitasyonu önemlidir (8,14,36).

WS unda iriste ve fundusta pigmenter defektler, distopia kantarum yanı sıra retinal ven tıkanıklığı, glokom gibi oküler bulgular görülebileceğinden hastalara gözyağı kanalları fonksiyonlarını da içeren tam bir oftalmolojik muayene yapılmalı ve benzer bulgular gözlenebilen Fuchs heterokromik iridosikliti, Horner sendromu, Vogt Kayanagi Harada sendromu gibi durumlarda ayrı bir tanıda dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Krishtul A, Galadari Y. Waardenburg syndrome: case report. *Int J Dermatol* 2003;42:651-652
2. Öztürk F, Yava G, Ermi S, Aıda A. Waardenburg Syndrome Type 1. *Ret - Vit* 2005; 13 : 65 – 68
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 and with congenital deafness. *Am J Hum Genet* 1951;3:195-253.
4. Tosun F, Kertmen M, Yeti er S, Satar B, Özkaptan Y. Waardenburg sendromu: Klinik sınıflama ve üç farklı olgu sunumu. *Kulak Burun Bo az Klinikleri* 2000;2:37-40.
5. Konno P., Silm H: Waardenburg syndrome. *J. Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 330-3.

6. 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.
7. Nayak CS, Ysaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome. *The Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:817-820
8. Mosher DB, Fitzpatrick TB, Ortonne JP, Hori Y: Hypomelanoses and hypermelanosis. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg IM, Ersen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB.eds, 5th ed, McGraw Hill Co., New York 1999, s:945-1017.
9. 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.
10. Eyibilen A, Bulut S. Waardenburg Sendromu *Fırat Tıp Derg* 2004;9: 93-95.
11. Black FO, Pesznecker SC, Allen K, Gianna C. A vestibular phenotype for Waardenburg Syndrome? *Otol Neurotol* 2001; 22: 188-194.
12. Madden C, Halsted MJ, Hopkin RJ, Choo DI, Benton C, Greinwald JH Jr. Temporal bone abnormalities associated with hearing loss in Waardenburg syndrome. *Laryngoscope* 2003;113:2035-41.
13. Oysu C, Oysu A, Aslan I, Tinaz M. Temporal bone imaging findings in Waardenburg' s syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58: 215-221.
14. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA, Janniger CK. Waardenburg syndrome. *Int J Dermatol* 1999; 38: 656–663.
15. Smith S, Kolodziej P, Olney AH.: Waardenburg syndrome. *Ear Nose Throat J* 1998;77:257-258
16. Nefeso lu , Abit F, engör T.: Waardenburg's Sendromu. *XXV. Ulusal Türk Oft Kong Bül* 1991;3:287-289
17. 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
18. Grundfast KM, Atwood JL, Cuong D. Genetics and molecular biology of deafness. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32: 1067- 1088.
19. Read AP. Waardenburg Syndrome. In: Kitamura K, Steel KP (Editors). *Genetics in Otorhinolaryngology*. Adv. Otorhinolaryngol. Basel: Karger, 2000: 32-38.
20. Black FO, Pesznecker SC, Allen K, Gianna C. A vestibular phenotype for Waardenburg Syndrome? *Otol Neurotol* 2001; 22: 188-194.
21. Oysu C, Oysu A, Aslan I, Tinaz M. Audiometric manifestations of Waardenburg' s syndrome. *Ear Nose Throat J* 2000; 79: 704- 709.
22. Rennie IG.. Don't it make my blue eyes brown: heterochromia and other abnormalities of the iris. *Eye (Lond)*. 2012 Jan;26:29-50.
23. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 1997; 34(8): 656–665.
24. Amoni SS, Abdurrahman MB.: Waardenburg's syndrome: case reports in two Nigerians. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979;16:172-175

25. Varınlı , Genç N, Yalaz M.: Waardenburg Sendromu. TOD XXIII. Ulusal Kong Bülent 1989;3:1073-1075.
26. Nork TM, Shihab ZM, Young RSL et al.: Pigment distribution in Waardenburg's syndrome: a new hypothesis. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1986;224:487-492
27. Rundle P, Shields JA, Shields CL et al.: Vasoproliferative tumour of the ocular fundus associated with Waardenburg's syndrome. Eye 2000;14:105-106
28. Kadoi C, Hayasaka S, Yamamoto S.: Branch retinal vein occlusion in a patient with Waardenburg syndrome. Ophthalmologica 1996;210:354-357
29. 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
30. Mullaney PB, Parsons MA, Weatherhead RG, Karcioğlu ZA. Clinical and morphological features of Waardenburg syndrome type II. Eye 1998; 12: 353-357.
31. Gupta V, Aggarwal HC.: Open angle glaucoma as a manifestation of Waardenburg's syndrome. Indian J Ophthalmol 2000;48:49-50
32. Jankauskiene A, Dodat H, Deiber M et al.: Multicystic dysplastic kidney associated with Waardenburg syndrome type I. Pediatr Nephrol 1997;11:744-745
33. Kimura H, Gauntt CD, Kashii S.: Waardenburg's syndrome and pituitary tumor. Acta Ophthalmol 1994;72:642-644
34. 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
35. Thomas AJ, Erickson CA. The making of a melanocyte: the specification of melanoblasts from the neural crest. Pigment Cell Melanoma Res 2008; 21(6): 598-610.
36. Bleehen SS: Disorders of skin colour. Textbook of Dermatology. Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM eds, 6th ed., Blackwell Science Ltd, Oxford 1998, s:1753.