

Síndrome de Waardenburg tipo I: Relato de caso

Waardenburg syndrome type I: Case report

DOI:10.34119/bjhrv6n1-049

Recebimento dos originais: 12/12/2022

Aceitação para publicação: 10/01/2023

Amanda Moraes Carvalhaes

Graduanda em Medicina

Instituição: União Educacional do Vale do Aço (UNIVAÇO)

Endereço: Rua João Patrício Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga - MG, CEP: 35164-251

E-mail: amanda-carvalhaes@hotmail.com

Julia Hamacek Lopes da Costa

Graduanda em Medicina

Instituição: União Educacional do Vale do Aço (UNIVAÇO)

Endereço: Rua João Patrício Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga - MG, CEP: 35164-251

E-mail: juliahamacek@gmail.com

Leticia Alves Ferreira Gomes

Graduanda em Medicina

Instituição: União Educacional do Vale do Aço (UNIVAÇO)

Endereço: Rua João Patrício Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga - MG, CEP: 35164-251

E-mail: leticinhaf.gomes@hotmail.com

Leticia Vilarino Pereira

Graduanda em Medicina

Instituição: União Educacional do Vale do Aço (UNIVAÇO)

Endereço: Rua João Patrício Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga - MG, CEP: 35164-251

E-mail: leticiavilarino@hotmail.com

Barbara Venuto Castro Soares de Moura

Graduada em Medicina

Instituição: União Educacional do Vale do Aço (UNIVAÇO)

Endereço: Rua João Patrício Araújo, 179, Veneza 1, Ipatinga - MG, CEP: 35164-251

E-mail: barbara_castro60@hotmail.com

RESUMO

A Síndrome de Waardenburg (SW) é uma condição genética com padrão de herança autossômica dominante que se manifesta, principalmente, por distúrbio de melanócitos, o que pode causar hipopigmentação da íris, retina, pele e anexos e, principalmente, perda auditiva. O presente artigo teve por objetivo relatar o caso de uma paciente afetada pela SW tipo I, de forma a fomentar o conhecimento dos profissionais de saúde acerca da doença e estimular que seja levantada a hipótese diagnóstica diante de um paciente com fenótipo sugestivo. Trata-se de uma paciente feminina de 4 anos de idade que, durante a gestação, a mãe obteve o diagnóstico de defeito de fechamento do tubo neural, anormalidades do sistema nervoso central, além de outras alterações morfológicas, porém com cariótipo intraútero inalterado. Após o nascimento realizou-se ressonância magnética de crânio que demonstrou diversas alterações que,

associadas a a presença do fenótipo característico de SW, reforçaram a hipótese diagnóstica da síndrome aos 4 meses de vida. Assim, o presente artigo permitiu a verificação do quanto o diagnóstico da SW é desafiador, porém de extrema importância que seja feito precocemente para adequação de um melhor manejo clínico para o paciente.

Palavras-chave: Síndrome de Waardenburg, hipoacusia, distopia cantorum, heterocromia.

ABSTRACT

Waardenburg Syndrome (WS) is a genetic condition with an autosomal dominant pattern of inheritance that is manifested mainly by a melanocyte disorder, which can cause hypopigmentation of the iris, retina, skin and annexes and, mainly, hearing loss. This article aimed to report the case of a patient affected by WS type I, in order to promote the knowledge of health professionals about the disease and encourage the diagnostic hypothesis to be raised in the face of a patient with a suggestive phenotype. This is a four-year-old female patient whose mother was diagnosed with a neural tube closure defect, central nervous system abnormalities, and other morphological alterations during pregnancy, but with an unaltered intrauterine karyotype. After birth, magnetic resonance imaging of the skull was performed, which showed several changes that, associated with the presence of the characteristic phenotype of WS, reinforced the diagnostic hypothesis of the syndrome at four months of life. Thus, the present article allowed us to verify how challenging the diagnosis of WS is, but it is extremely important that it be done early for the adequacy of a better clinical management for the patient.

Keywords: Waardenburg Syndrome, hipoacusis, dystopia cantorum, heterochromia.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Waardenburg (SW) é um transtorno genético raro com incidência de 1 por 40000 nascidos vivos. Foi descrita pela primeira vez em 1951 por Petrus Johannes Waardenburg, e é causada por uma variante (mutação) monoalélica (em heterozigose) em um dos genes PAX3, MITF, SNAI2 e SOX10. Tais mutações resultam em anormalidades no desenvolvimento de tecidos derivados de células da crista neural, logo, a SW é considerada uma neurocristopatia (DUQUE; RAMIREZ-CHEYNE; SALDARRIAGA-GIL, 2016).

Entre as características clínicas principais da SW está a perda auditiva neurosensorial, de caráter congênito, não progressivo, podendo ser uni ou bilateral e variar em níveis de gravidade. A perda auditiva causada por essa síndrome corresponde a cerca de 3% dos indivíduos com deficiência auditiva congênita, e se relaciona principalmente ao comprometimento histológico coclear (BOCANGEL *et al.*, 2018; NASSER *et al.*, 2012).

Além disso, características como heterocromia ocular e anormalidades pigmentares do cabelo e da pele reforçam essa expressão fenotípica bastante variável na SW. A análise histológica das estruturas acometidas na síndrome mostra ausência de melanócitos teciduais nas regiões afetadas. Além dessas alterações de pigmentação, pode ocorrer a distopia cantorum ou telecanto, um deslocamento lateral dos cantos internos dos olhos, que reflete alterações do

desenvolvimento da morfologia do sistema nervoso central e da face. Características menos frequentemente associadas são a presença de manchas acrómicas cutâneas, a confluência dos supercílios (sinófris) e uma base nasal alargada (SOMASHEKAR *et al.*, 2018).

A SW pode ser classificada em quatro tipos clínicos de acordo com as manifestações clássicas. Os tipos I e II, mais comuns, caracterizam-se pela presença e ausência de distopia cantorum, respectivamente. Já os tipos III e IV são mais raros onde, no primeiro, o paciente apresenta malformações musculoesqueléticas e, no segundo, doença de Hirschsprung ou megacólon agangliônico congênito (POLANSKI; KOCHEN; OLIVEIRA, 2020).

Diante da expressiva heterogeneidade clínica desta síndrome, o objetivo deste artigo foi relatar o caso de uma paciente afetada pela Síndrome de Waardenburg tipo I, de forma a fomentar o conhecimento dos profissionais de saúde acerca da doença e estimular que seja levantada a hipótese diagnóstica diante de um paciente com fenótipo sugestivo, tendo em vista que seu diagnóstico precoce melhora muito a qualidade de vida dos pacientes.

2 RELATO DE CASO

Trata-se de paciente feminina, quatro anos de idade, portadora de Síndrome de Waardenburg. Durante a gestação a mãe, primigesta de 25 anos, ao realizar ultrassom (US) morfológico às 13 semanas de gravidez, obteve diagnóstico de não fechamento do tubo neural do feto. Com a idade gestacional de 20 semanas, ao realizar um novo US, observou-se encefalocele parieto-occipital com herniação das meninges, perímetro cefálico no limite superior da normalidade, parênquima cerebral preservado, agenesia de vermix cerebelar, provável agenesia de corpo caloso, presença de cisto inter-hemisférico e hipertelorismo.

Com 21 semanas de gestação, os médicos suspeitaram de síndrome de Joubert e malformação de Dandy-Walker. Foi realizado cariótipo intraútero por amniocentese, que não demonstrou alterações. Pais negam histórico de síndromes na família. A mãe relatou uso adequado de ácido fólico, iniciado antes da gestação até completar 12 semanas, e do sulfato ferroso, e apresentou exames sorológicos negativos.

Em 24 de julho de 2018, com 38 semanas e 1 dia de gestação, foi realizada cesárea por indicação médica. O recém-nascido apresentou APGAR 6 e 8; peso de 3,165 quilogramas; 40,5 centímetros (cm) de comprimento e perímetro cefálico de 38,1 cm. Nasceu hipotônica, hipoativa, com macrocrania e posteriormente diagnosticada com hidrocefalia. Nas primeiras horas de vida, foi submetida a procedimento cirúrgico para correção da meningocele e permaneceu na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) por um dia.

Em agosto de 2018, a criança foi submetida a uma Ressonância Magnética (RM) de crânio que demonstrou agenesia completa do corpo caloso sem formação do giro do cíngulo e com extensão de giros hemisféricos mesiais até o terceiro ventrículo, configurando padrão de estenogiria. O terceiro ventrículo, situado entre os ventrículos laterais, mostrou-se elevado, comunicando-se com a fissura longitudinal do cérebro, que se encontrava alargada e com ectasia cística na região inter-hemisférica parietal. Havia duas formações de características císticas junto da superfície endimária do terceiro ventrículo, além de hipoplasia do vérmis cerebelar, espessamento dos pedúnculos cerebelares superiores e dos tálamos, retificação da região tectal mesencefálica e alargamento da cisterna pré-pontina.

Em 25 de setembro de 2018, foi realizado procedimento para colocação de válvula de derivação ventrículo-peritoneal para correção da hidrocefalia. O perímetro cefálico apresentou crescimento em reta ascendente após o nascimento, com normalização após a colocação da válvula. Peso e estatura evoluíram dentro dos padrões de normalidade.

A paciente começou a fixar o olhar com seis meses de idade. Antes desse período, não reagia a estímulos visuais. Passou a ter controle cervical e parcial do tronco aos 11 meses. Não apresenta alterações auditivas. Evoluiu com atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, com ataxia de cabeça, nistagmo, sustento cefálico incompleto e hipotonia global.

Devido ao fenótipo característico (hipertelorismo ocular, base nasal alargada, mecha branca frontal, baixa implantação das orelhas e encurtamento da ponte nasal), além de agenesia do corpo caloso, ausência da formação do giro do cíngulo e hipoplasia do vérmis cerebelar, aos 15 dias de vida cogitou-se diagnóstico de Síndrome de Waardenburg e, aos 4 meses, o médico geneticista reforçou a hipótese e repetiu o cariótipo, que não demonstrou alterações. Desde então, outros diagnósticos foram descartados. Foram realizadas duas avaliações morfológicas sugestivas de SW, em momentos diferentes, por médica geneticista. Logo após, foram feitos exames genéticos, incluindo CGH Array (aCGH), que foi importante para se descartar demais diagnósticos diferenciais. Desse modo, foi confirmada SW.

A paciente realiza acompanhamento multiprofissional pelo método Bobath com fisioterapia desde os 15 dias de vida, além de terapia ocupacional, natação e fonoaudiologia. No início de 2020, apresentou crise epiléptica prolongada com paralisia de Todd e recorrência focal poucas horas depois. Desde então, está em uso contínuo de antiepiléticos, porém, mesmo assim persiste com crises prolongadas eventuais. Faz uso de Canabidiol, em associação com Ácido Valproico, Lamotrigina e Levetiracetam. Mãe relata que as crises convulsivas prejudicaram ainda mais o desenvolvimento, tônus e fala da criança.

3 DISCUSSÃO

A SW é uma condição genética que se manifesta, principalmente, por distúrbio de melanócitos. Ela faz parte do subgrupo das neurocristopatias, apresentando grande heterogeneidade em suas manifestações fenotípicas. De acordo com Kassem, Ahmado e Algameh (2018), apesar da SW apresentar forma de herança autossômica dominante, esta desordem pode resultar, por razões desconhecidas, de variantes genéticas causadas por mutação nova, como no caso relatado, em que a criança não apresenta histórico na família relacionado à síndrome.

Dados da literatura relatam que a expressiva heterogeneidade clínica da síndrome é atribuída a uma rede complexa de interação entre seis genes identificados até o momento: o gene PAX3, principal responsável pela SW tipo I e III; os genes MITF, SOX10 e SNAI2, na SW tipo II; e os genes EDN3 e EDNRB, na SW tipo IV. Todos esses seis genes estão envolvidos em uma rede de interações que determinam falhas na embriogênese das células derivadas da crista neural e caracterizam a diversidade fenotípica da SW (BOCANGEL *et al.*, 2018).

A paciente em questão obteve sua primeira alteração visualizada no US morfológico de 13 semanas de gestação, quando foi constatado o não fechamento do tubo neural. Com 20 semanas, visualizaram-se demais alterações morfológicas e do sistema nervoso central. Os médicos optaram, então, por realizar cariótipo intraútero por amniocentese, o qual não demonstrou alterações. Assim, durante a gestação, foram cogitados dois outros diagnósticos: Síndrome de Dandy-Walker e Síndrome de Joubert, descartados logo após o nascimento.

De acordo com Fonseca *et al.* (2017), a Síndrome de Dandy-Walker é uma doença congênita rara, definida geralmente por uma tríade caracterizada pela agenesia completa ou parcial do vermis cerebelar, pela dilatação cística do quarto ventrículo e alargamento da fossa posterior com deslocamento dos seios laterais, por tentório e confluência dos seios da duramater para cima, também podendo estar associada a hidrocefalia. Já a síndrome de Joubert é uma doença rara do neurodesenvolvimento, de origem genética e de grande variabilidade fenotípica, com algumas características, como macrocrania, sobrelhas arqueadas, testa proeminente, pregas epicantais, estrabismo, orelhas com implantação baixa e inclinada, além de hipotonia, atraso neuropsicomotor, ataxia, apraxia oculomotora, nistagmo, hiperpneia, apneia do sono, escoliose e alterações císticas nos rins (LAMÔNICA *et al.*, 2016).

Desse modo, após o nascimento, iniciou-se uma investigação mais aprofundada do caso. Como descrito por Kassem, Ahmado e Algameh (2018), para realizar o diagnóstico da SW são levados em conta cinco critérios maiores e cinco menores. Os critérios maiores incluem perda auditiva neurosensorial, topete branco, distúrbio pigmentar da íris, distopia cantorum e

a existência de parentes de primeiro grau com diagnóstico de SW. Os critérios menores incluem hipopigmentação congênita da pele, aumento da sobrancelha medial (sinófris), aleta nasal hipoplásica, raiz nasal ampla proeminente e envelhecimento precoce do cabelo antes dos 30 anos de idade. A confirmação diagnóstica requer presença de pelo menos dois critérios maiores ou um critério maior e dois critérios menores.

De acordo com Nasser *et al.* (2012), a hipoacusia ocorre por uma degeneração cocleossacular e pela ausência completa de pigmentação na estria vascular da cóclea, culminando em uma atrofia do órgão de Corti, e é considerada uma das principais manifestações da síndrome. No entanto, felizmente, a paciente não possui hipoacusia ou heterocromia da íris.

A paciente possuía dois critérios maiores: topete branco e distopia cantorum; e 2 menores, que incluíam raiz nasal ampla proeminente e aleta nasal hipoplásica. Assim, por conta de suas características fenotípicas clássicas, além da presença de agenesia do corpo caloso, da ausência da formação do giro do cíngulo e da hipoplasia do vérmis cerebelar, foi cogitado o diagnóstico de SW logo após o nascimento. Também foram descartados diagnósticos diferenciais ao longo do tempo, assim como sinais vermelhos.

Assim, para confirmação da hipótese diagnóstica, a criança realizou duas análises morfológicas e um novo cariótipo aos 4 meses de idade, que se demonstrou novamente inalterado. Realizou, ainda, o “teste de aCGH”, o qual, como descrito por Pratte-Santos *et al.* (2016), permite uma taxa considerável de detecção de anomalias cromossômicas que não são detectadas na análise convencional por bandeamento cromossômico ou por exame de cariótipo, importante para a eliminação de demais diagnósticos diferenciais.

Uma vez que a SW é classificada em 4 subtipos, após o diagnóstico deve-se prosseguir a investigação para determinar o tipo sindrômico (SALEEM, 2019). O subtipo da paciente relatada é o 1, que se deve a alterações em variantes heterozigotas em PAX3, demonstrados devido à presença de anormalidades craniofaciais, além de hipotonia e/ou atonia muscular apresentados desde o nascimento.

Sabe-se que o prognóstico e o tratamento de pacientes com SW estão relacionados a comprometimentos orgânicos funcionais e suas manifestações, sendo as de maior complicação as auditivas que podem demandar implantes cocleares. Outra importante alteração está relacionada à disfunção do sistema nervoso entérico, com comprometimento intestinal, que podem afetar diretamente o desenvolvimento do indivíduo, causando desnutrição severa (AKUTSU *et al.*, 2018).

Devido à ausência de manifestações sindrômicas auditivas e intestinais na paciente em questão, seu acompanhamento é feito apenas com reparação de danos referentes à atonia

muscular e com tratamento de condições subsequentes. São feitas sessões de fisioterapia desde os 15 dias de vida, terapia ocupacional, natação e fonoaudiologia. Apesar do comprometimento cognitivo e do atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, a criança consegue frequentar aulas, interagir, sorrir e reagir a estímulos externos; afinal, é muito bem estimulada pela família.

Os estímulos iniciados de forma precoce em pacientes síndrômicos são de suma importância, uma vez que o fenótipo final desses indivíduos, incluindo autonomia, laboratividade e independência para as atividades de vida diária, estão diretamente ligados aos estímulos ofertados principalmente durante a primeira infância (POLANSKI, KOCHEN, OLIVEIRA, 2020).

A paciente evoluiu com quadro de epilepsia e, por conta das crises convulsivas, que começaram com 1 ano e 8 meses, houve maior prejuízo em seu desenvolvimento e até mesmo perda de algumas habilidades, sobretudo as do tônus e da fala.

4 CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou um melhor entendimento a respeito da Síndrome de Waarderburg. A partir dele foi possível observar que o diagnóstico é desafiador, sendo necessário o descarte de muitas hipóteses diferenciais. Por se manifestar de diferentes formas, uma boa história clínica e a realização de exames complementares permitem que cada paciente tenha seu tratamento individualizado de acordo com suas necessidades e limitações.

É relevante ressaltar a importância do estímulo precoce para um melhor desenvolvimento dos pacientes. Atualmente, a paciente do caso em questão continua em seguimento, utilizando medicamentos para tentar controlar as crises epiléticas e realizando as atividades que estimulam o desenvolvimento. Mesmo com as crises de difícil controle, seu estado de saúde é bom e ela está se adaptando bem à escola.

Salienta-se a necessidade de uma maior discussão e pesquisa acerca da SW, uma vez que os conhecimentos a respeito do assunto ainda são limitados e dificultam a coleta de informações devido à pouca literatura disponível, além de haver poucos dados sobre o prognóstico dos portadores.

REFERÊNCIAS

- AKUTSU, Y. *et al.* A patient with peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and severe hypoganglionosis associated with a novel SOX10 mutation. **American Journal of Medical Genetics**, v.176, n.1, p.1195-1199, fev. 2018.
- BOCÁNGEL, M. A. *et al.* Waardenburg syndrome: Novel mutations in a large Brazilian sample. **European Journal of Medical Genetics**, São Paulo, v.61, n.2, p.348-354, jan. 2018.
- DUQUE, G.A.; RAMIREZ-CHEYNE, J.; SALDARRIAGA-GIL, W. Síndrome de Waardenburg tipo 1 en gemelos monocigóticos y su familia. **Revista de la Facultad de Medicina**. Bogotá, v. 64, n. 2, p. 365-371, apr. 2016.
- FONSECA, M. S. M. *et al.* Malformação de Dandy-Walker. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**. São Paulo, v.19, n.1, p.4-5, nov. 2017.
- KASSEM, L. H.; AHMADO, M. F.; ALGANAMEH, M. S. A rare case of seven siblings with Waardenburg syndrome: a case report. **Journal of Medical Case Reports**. v.192, n.12, p.1-5, 2018.
- LAMÔNICA, D. A. C. *et al.* Linguagem, comportamento e neurodesenvolvimento na Síndrome de Joubert: relato de caso. **CoDAS**. São Paulo, v.28, n.6, p. 823-827, dez. 2016.
- NASSER, L.S. *et al.* Síndrome de Waardenburg: aspectos oftalmológicos e critérios de diagnóstico: relatos de casos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**., São Paulo, v. 75, n. 5, p. 352-355, out. 2012.
- POLANSKI, J. F.; KOCHEN, A. P.; OLIVEIRA, C.A.D. Desempenho de audição e linguagem pós implante coclear em crianças com síndrome de Waardenburg. **CoDAS**, Paraná, v.32, n.6, p.1-4, 2020.
- PRATTE-SANTOS, R. *et al.* Análise de anomalias cromossômicas por CGH-array em pacientes com dismorfias e deficiência intelectual com cariótipo normal. **Einstein**. Vitoria, v.14, n.1, p.30-34, jan. 2016.
- SALEEM, M. D. Biology of human melanocyte development, Piebaldism, and Waardenburg syndrome. **Pediatric Dermatology**, v. 36, n. 1, p. 72-84, jan. 2019.
- SOMASHEKAR, P. H. *et al.* Locus and allelic heterogeneity and phenotypic variability in Waardenburg syndrome. **Clinical Genetics**, v.95, n.1, p.398-402, 2018.