

Waardenburg Sendromu Tip 1: Olgu Sunumu

Waardenburg Syndrome Type 1: Case Report

Kenan CİVELEK¹, Nilüfer ZORLUTUNA KAYMAK,¹ Baran KANDEMİR,¹
Leyla YAVUZ,¹ İhsan YILMAZ,² Yusuf ÖZERTÜRK¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

²Fatih Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Trabzon

Özet

Yirmi altı yaşında kadın hasta, sol gözünde görme azlığı şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Muayenesinde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği sol gözde 0.3, sağ gözde 1.0 idi. İris heterokromisi mevcut idi. Göz dibi incelemesinde sağ göz doğal görünümde, sol göz retinası albinoid görünümdeydi. Fizik incelemede hastanın distopia kantorumu olduğu tespit edildi. Hikâyesinden sol kulağında doğuştan işitme kaybı olduğu ve saçlarının erken yaşta beyazlaştığı öğrenilen hastaya bu bulgular ile Tip 1 Waardenburg Sendromu tanısı koyuldu. Çalışmamızdaki amacımız bu olgu ile Waardenburg Sendromunu tanımlamak, hastalığın etyopatogenezi, kalıtımı ve klinik manifestasyonlarını gözden geçirmektir.

Anahtar sözcükler: İris heterokromisi; konjenital sensorinöral sağırılık; Waardenburg sendromu.

Summary

A 26-year-old female referred to our clinic complaining of decreased vision in her left eye. In her exam, the best-corrected visual acuity was 0.3 in her left eye and 1.0 in her right eye. The patient also presented with heterochromia. In her retinal evaluation, the right eye had normal retinal figure but the left retina was albinoid. Upon physical examination we found = that she had a dystopia canthorum. After we discovered the patient's history, we learned that she was deaf in her left ear and she had gray hair at a very early period of her life. We then diagnosed her syndrome, which was Type 1 Waardenburg Syndrome. The purpose of this study is to define the Waardenburg Syndrome, its etiopathogenesis, genetics and clinical manifestations.

Key words: Heterochromia of iris; congenital neurosensory deafness; Waardenburg syndrome.

Giriş

Waardenburg sendromu (WS) ilk kez 1951 yılında tanımlanmıştır.^[1] Hastalığın klasik bulguları işitme kaybı, distopia kantorum (lakrimal punktumun yer değiştirmesi), iris heterokromisi, saç-cilt ve retinada pigmentasyon bozukluklarıdır. Genotipik ve fenotipik olarak çeşitlilik gösteren bu hastalığın dört alt tipi mevcuttur. İşitme kaybı ve pigmentasyon bozukluğuna, iç kantuslar arası mesafenin uzaması ve distopia

kantorum eşlik ediyorsa hastalık tip 1 WS olarak adlandırılır. Tip 2 WS distopia kantorumun eşlik etmediği, hastalığın klasik bulgularının görüldüğü tiptir. Tip 3 WS diğer adı ile Klein-Waardenburg sendromunda, klasik bulgulara şiddetli iskelet kontraktürleri, tip 4 WS diğer adı ile Shah-Waardenburg sendromunda, Hirschprung hastalığı eşlik etmektedir.^[2]

Hastalığın ortaya çıkışından çeşitli gen mutasyonla-

İletişim: Dr. Kenan Civelek.
Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Göz Kliniği, Cevizli, İstanbul
Tel: 0216 - 441 39 00

Başvuru tarihi: 02.04.2012
Kabul tarihi: 27.05.2012
Online baskı: 17.04.2014
e-posta: kapachec@yahoo.com



rı sorumludur. Hastalar genellikle işitme sorunları ile hastaneye başvururlar ve tanı alırlar.

Bu yazıda, görme azlığı şikâyeti ile hastaneye başvuran ve yapılan muayene ile WS tanısı konan bir hasta sunuldu.

Olgu Sunumu

Yirmi altı yaşında kadın hasta sol gözünde görme azlığı şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Yapılan oftalmolojik muayenesinde Snellen eşeli ile ölçülen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği sağ gözde 1.0, sol gözde 0.3 idi. Biyomikroskopik muayenede iris heterokromisi mevcuttu, sağ göz kahverengi, sol göz mavi renkte idi (Şekil 1a).

Göz dibi incelemesinde sağ retina normal iken sol retinada albinoid görünüm ve koryoretinal atrofi tespit edildi (Şekil 1b).

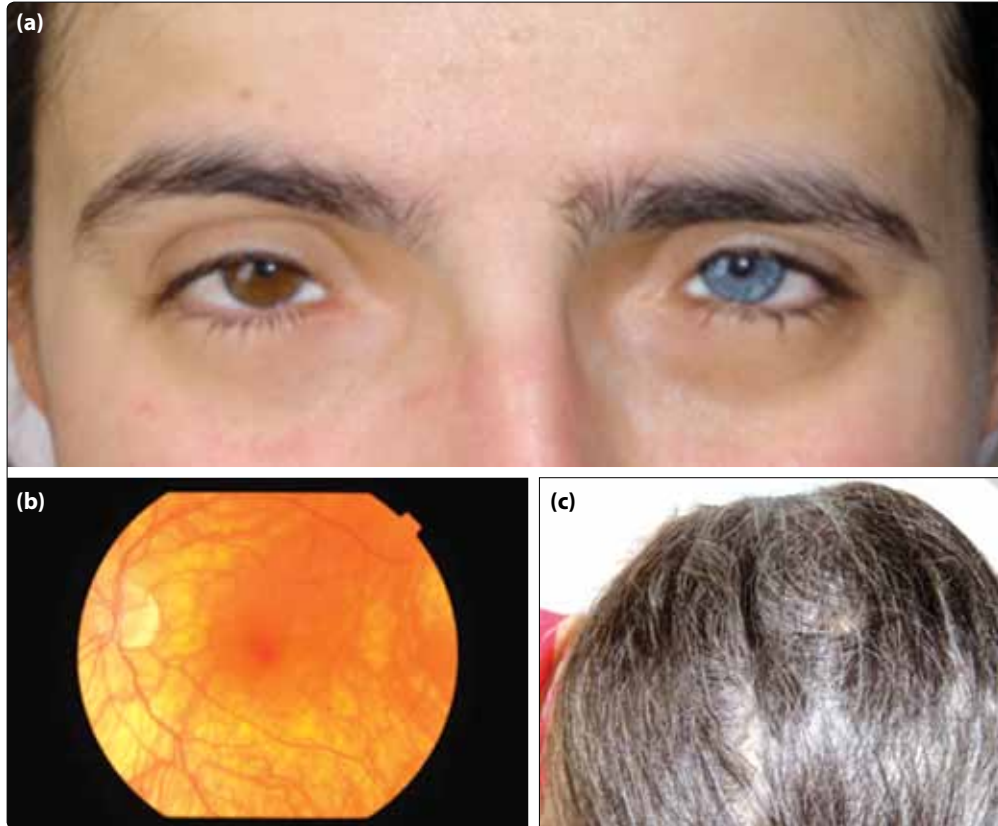
Otorefraktometre ile refraksiyon kusuru sağ gözde -2.00 -2.50 D 171°, sol gözde -10.00 -1.25 D 127° olarak ölçüldü. Aksiyel uzunluk sağ gözde 24.86 mm, sol gözde 28.08 mm olarak tespit edildi. Hikâyesinden saçları-

nın erken yaşta beyazlaştığı ve sol kulağında doğuştan işitme kaybı olduğu öğrenilen hastanın tip 1 WS olduğu düşünüldü (Şekil 1c).

Hastanın iç ve dış kantuslar arası mesafeleri ve interpupiller mesafesi ölçüldü. Değerler sırası ile 45, 90 ve 60 mm idi. Waardenburg indeksi 2.18 olarak hesaplandı. Sol kulaktaki işitme kaybı için odyometrik inceleme yapıldı. Sağ kulakta işitme kaybı tespit edilmezken, sol kulakta 500, 1000 ve 2000 Hz'de 70 dB, 4000 Hz'de 80 dB ileri derecede sensörinöral tipte işitme kaybı olduğu tespit edildi. Timpanogramda orta kulak basıncı ve komplians normal, stapes refleksi sağda ipsilateralde 500, 1000 ve 2000 Hz'de alınırken, sol kulakta yanıt alınmadı.

Tartışma

Waardenburg sendromu nöral krest hücrelerinin gelişim bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. Embriyonik nöral krest melanositlerin öncülleri olmakla birlikte kraniyofasyal kemikler, ekstremiteler kasları ve enterik nöronları içeren birçok dokunun gelişimine de katkı sağlar. Nöral krestin tutulmuş olması temelde işitme



Şekil 1. (a) İris Heterokromisi. (b) Sol fundus fotoğrafı. Albinoid retina (c) Saçlarda erken yaşta beyazlaşma. Renkli şekiller derginin online sayısında görülebilir (www.keahdergi.com).

kaybı ve pigmentasyon bozukluklarının görüldüğü WS'de, ender görülen barsak ve iskelet sistemi problemlerini de açıklar. Hastalık genotipik ve fenotipik olarak çeşitlilik gösterir ve dört alt tipi bulunur. WS tip 1 ve 2 otozomal dominant, tip 3 sporadik, tip 4 otozomal resesif geçiş gösterir. Bugüne kadar WS ile ilişkili olduğu saptanmış genler PAX 3, MITF, EDN-3, EDNRB, SOX-10 ve SNA/2'dir. Bu genlerdeki mutasyonlar melanosit gelişimini bozarak WS'nin değişik alt tiplerinin oluşmasına neden olur. WS tip 1'de PAX 3 geninde, tip 2'de ise MITF geninde mutasyon vardır. WS tip 3'te PAX 3 genindeki mutasyonu bulunabilir. WS tip 4'den endotelin 3, endotelin B ve SOX 10 genindeki mutasyonlar sorumludur. WS'nin tanısı fenotipik özellikler ve klinik bulgulara göre konulur. Doğuştan nörosensoryal işitme kaybı, iriste pigmentasyon bozuklukları, birinci derece akrabada WS bulunması, saç hipopigmentasyonu, distopia kantorum major tanı kriterleri, doğumsal lökodermi, kaşların birleşik olması, ala nasi hipoplazisi, saçların 30 yaşından önce beyazlaşması minör tanı kriterleridir. Nöral tüp defektleri, Sprengel deformitesi (skapulanın konjenital elevasyonu), yarı dudak-damak, Hirschprung Hastalığı, kontraktürler ve iskelet kası hipoplazisi diğer nadir bulgulardır. Tanıda iki majör veya bir majör ile iki minör kritere sahip olmak gerekmektedir. Bizim hastamızda üç majör kriter (doğuştan nörosensoryal işitme kaybı, iriste pigmentasyon bozukluğu ve distopia kantorum) ve 1 minör kriter varlığıyla (saçlarının 30 yaşından önce beyazlaşması) WS tanısı koyduk.

Hastalığın klasik bulgusu olan işitme kaybı doğuştandır, tek veya çift taraflı olabilir, hafiften ağıra değişiklik gösterebilir, genellikle ilerlemez. Stria vasküleriste normal koklear fonksiyon için gerekli olan melanositlerin harabiyeti etkilenen hastalardaki işitme kaybını açıklar. İşitme kaybı WS Tip 1'de %36-58 oranında görülürken, WS Tip 2'de %87 oranında görülür. Bizim hastamızda odyometrik incelemede; sağ kulakta işitme normal iken, sol kulakta bütün frekanslarda 80 dB ile 115 dB arasında ileri derecede sensörinöral tipte işitme kaybı mevcuttu.

İris heterokromisi, ciltte pigmentasyon bozuklukları, saçlarda erken beyazlaşma melanosit harabiyetine bağlı olarak oluşan pigmentasyon bozukluğunun bulgularıdır. İriste pigmentasyon bozukluğu %21-28 oranında görülür. Komplet veya inkomplet tip heterokromi görülebilir, irisin segmental hipokromisi veya karakteristik olarak parlak mavi iris şeklinde olabilir (Waardenburg mavi gözü). Bizim hastamızda solda

komplet iris heterokromisi Waardenburg mavisi iris mevcuttu. İris heterokromisi nedeni ile Fuch's heterokromik iridosiklit bu hastaların ayırıcı tanısında akılda bulundurulmalıdır. Fuch's hastalarına görülen katarakt bu hastalarda görülmez iken, Fuch's hastalarına eşlik edebilen glokom WS'li hastalarda da bildirilmiştir.^[2] Glokom mevcudiyetinin trabeküler ağ gelişim anomalisine bağlı olduğu bildirilmektedir. Bizim olgumuzda glokom mevcut değildi. Göz içi basınçları (GİB) applansiyon tonometresi ile sağda 15 solda 12 mmHg olarak ölçüldü, gonyoskopik muayenede patoloji mevcut değildi.

Waardenburg sendromlu hastalarda gözdibi incelemesinde pigmentasyon bozuklukları (mottling), albinoid değişiklikler görüleceği belirtilmiştir.^[2-4] Olgumuzda sol göz dibi incelemesinde albinoid fundus mevcudiyeti tespit edildi. Varınlı ve ark. WS'li iki olguyu sundukları çalışmalarında olgularının her ikisinde de pigmentasyon bozuklukları bildirmişlerdir. Hipopigmente alanlara komşu hiperpigmentasyon alanları melanositlerin homojen dağılımının bozulması olarak lokalize toplanmasına bağlı oluşur, fundustaki pigmentasyon bozuklukları nedeniyle vazoproliferatif tümörler ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde WS'li bir olguda retinoblastom birlikteliği bildirilmiştir. WS ile retina ven tıkanıklığı birlikteliği de literatürde bildirilmiştir.

Distopia kantorum WS tip 1 olgularının %100'ünde mevcuttur.^[5] Distopia kantorum interpupiller mesafe ve dış kantüsler arası mesafe normal iken iç kantüslerin ve punktumun dışa doğru yer değiştirmesidir.^[6] Tanı iç kantüsler arası mesafe, dış kantüsler arası mesafe ve interpupiller mesafenin ölçülüp, bunların matematiksel denklemlerde kullanılarak Waardenburg indeksinin (W indeksi) hesaplanması ile koyulur.^[7] W indeksinin 2.07'nin üzerinde olması distopia kantorum lehinedir. $W \text{ indeksi} = X + Y + (a \cdot b)$. $X = \{a - (0.21119Xc + 3.909)\} / c$, $Y = \{2a - (0.2497b + 3.909)\} / b$ formülü ile hesaplanır. Bu formülde; a: iç kantüsler arası mesafe, b: interpupiller mesafe, c: dış kantüsler arası mesafedir. Bizim olgumuzda iç kantüsler arası mesafe 45 mm, dış kantüsler arası mesafe 90 mm ve interpupiller mesafe 60 mm idi. W indeksi 2.18 olarak hesaplandı ve bu değer distopia kantorum açısından anlamlı bulundu.

Waardenburg sendromu'nda fenotipik özelliklerin belirgin olması tanıyı kolaylaştırmaktadır. Etkilenen hastalar genellikle işitme kaybı şikâyeti ile hastaneye başvururlar ve tanı alırlar. Hastamız işitme kaybı olan

bir hasta idi; bize sol gözde görme azlığı şikâyeti ile başvurdu ve hastalığa ait klasik bulgular ile tip 1 WS tanısı koyuldu.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

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 and with congenital deafness. *Am J Hum Genet* 1951;3(3):195-253.
2. Nork TM, Shihab ZM, Young RS, Price J. Pigment distribution in Waardenburg's syndrome: a new hypothesis.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1986;24(6):487-92.

3. Müllner-Eidenböck A, Moser E, Frisch H, Read AP. Waardenburg syndrome type 2 in a Turkish family: implications for the importance of the pattern of fundus pigmentation. *Br J Ophthalmol* 2001;85(11):1384-6.
4. Rundle P, Shields JA, Shields CL, Singh AD, Peairs R. Vasoproliferative tumour of the ocular fundus associated with Waardenburg's syndrome. *Eye (Lond)* 2000;14 (Pt 1):105-6.
5. Smith S, Kolodziej P, Olney AH. Waardenburg syndrome. *Ear Nose Throat J* 1998;77(4):257-8.
6. Erdal T, Mehmet K, Mustafa A, Sabahattin E, Denizmen A. Bir olgu nedeniyle Waardenburg sendromu. *F.Ü. Sağlık Bil. Dergisi* 2004;18(4):251-3.
7. Ahmet E, Selçuk B. Waardenburg sendromu. *Fırat Tıp Dergisi* 2004;9(3):93-5.