

## İki Waardenburg Sendromu Olgusu

## Two Cases of Waardenburg's Syndrome

Ercan Arca, İlker Özkan, H. Bülent Taştan, Ali Rıza Gür  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Özet

Waardenburg Sendromu (WS), parsiyel albinizm, beyaz perçem, bilateral konjenital sağırılık, interoküler alanların gelişiminde anomaliler ve diğer gelişim anomalileri ile karakterize nadir görülen otozomal dominant geçişli herediter bir hastalıktır. Her olguda WS'nin tüm klinik belirtileri görülmeyebilir ve bu nedenle tanı zorluğu ve karmaşası gösterebilmektedir. Hastalık her iki cinsten eşit oranda görülmekte ve insidansı 1/20000 ile 1/40000 arasında değişebilmektedir.

Bu makalede, WS tanısı konulan, vücudunda hipopigmente makül ve plaklar, beyaz perçem, tek taraflı konjenital sağırılık, distopia kantorum, açık mavi iris ve geniş burun kökü ile karakterize 21 yaşında erkek olgu ve beyaz perçem, heterokromi, geniş burun kökü, distopia kantorum ve sinofris ile karakterli 22 yaşında erkek olgu, nadir görülmesi ve Türk Dermatoloji literatüründe ilk olması nedeniyle sunulmuştur. (*Türkderm 2006; 40 (Özel Ek B): B64-B67*)

**Anahtar Kelimeler:** Waardenburg sendromu, vitiligo

## Summary

Waardenburg's syndrome (WS) is a rare autosomal dominant disorder that is characterized by clinical manifestation of partial albinism, white forelock, congenital deafness, and lateral displacement of the inner canthi and of lacrimal puncta, prominence of the nasal root and of the medial eyebrows. Variable expression and penetrance create confusion about criteria for the diagnosis. Spontaneous occurrences of WS do occur and may not be unusual. The incidence of the WS is more likely to be about 1 per 42,000 populations. WS equally affects both sexes and all races with no sex difference among persons with congenital deaf-mutism.

In this article, we describe two cases of 21 and 22-year-old men with WS, that one has features of hypomelanotic macules on the trunk, white forelock, unilateral congenital deafness, distopia cantorum, blue pale iridis and prominence of the nasal root, and the other one has features of white forelock, heterochromia, distopia cantorum, prominence of the nasal root and synophrys. These cases were presented for rarity of the disease and being the first case report in Turkish Dermatology literature. (*Turkderm 2006; 40 (Suppl B): B64-B67*)

**Key Words:** Waardenburg syndrome, vitiligo

Waardenburg Sendromu (WS); pigment anomalileri ve nöral yarıktan köken alan dokuların çeşitli defektleriyle karakterize, nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Klinikte, konjenital sağırılık, poliozis (saçta beyaz perçem), heterokromik iris, hipomelanotik maküler lezyonlar, lakrimal punktum ve iç kantusun lateral yer değişimi (distopia kantorum), medial kaş ve burun kökünün çıkıklığı ve genişliği ile karakterizedir<sup>1-4</sup>. Her iki cinsten ve tüm ırklarda eşit olarak görülmektedir. Değişik klinik tablolar ve penetrasyon nedeniyle tanı koymada güçlükler bulunmaktadır. WS'li bütün hastalarda, klinik belirtilerin hepsini taşımamalarından do-

layı, inkomplet formlar daha sık izlenmektedir. Dört tip WS belirtilmiştir. İnsidansı; genel popülasyonda 1/42000, konjenital sağırılık olgularında ise %1-2'dir<sup>1-2</sup>. Burada, nadir görülmesi nedeniyle 21 ve 22 yaşlarında iki WS'li olgu sunulmaktadır.

## Olgu 1

Yirmibir yaşındaki erkek olgu, vücudundaki beyazlık ve saçındaki beyaz leke nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde çocukluğundan beri sağırlığı olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde bir özellik yoktu.

**Yazışma Adresi:** Doç.Dr. Ercan Arca, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 06018 Etilik, Ankara, Türkiye  
Tel.: 0312 304 44 68 Fax: 0312 304 44 56 E-mail: earca@gata.edu.tr **Alındığı tarih:** 29.07.2004 **Kabul tarihi:** 01.03.2006



Fizik muayenesinde, ayakların dorsal bölgesi, el bilekleri, genital bölge, sağ aksiller bölge, gövde ön yüzde, sınırları belirgin ve düzensiz, değişik boyutlarda, 6-7 adet, beyaz depigmente makül ve plaklar saptandı (Şekil 1). Saçlı deride frontal ve parietal bölgelerde iki adet beyaz plak saptandı (percem) (Şekil 2). Oftalmolojik muayenede açık mavi iridis gözlemlendi. Katarakt haricinde fundoskopik muayene normal idi. Hastada geniş burun kökü ve distopia kantorum mevcut idi (Şekil 3). Hastada tek taraflı, orta derecede sensorinöral sağırılık saptandı. Odyogramda sağ tarafta duyma kaybı tespit edildi. Histopatolojik incelemede, epidermisin bazal membranında melanosit sayısında azalma ve bu melanositlerde sayıca azalmış melanozom gözlemlendi.

## Olgu 2

Yirmiiki yaşında erkek hasta, saçındaki beyazlık için polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden, doğuştan itibaren saçında alın bölgesinde beyazlık ve iki göz renginin birbirinden farklı olduğu öğrenildi. Soygeçmişinde, anne ve baba akrabalığı bulunmadığı ancak aynı rahatsızlığın anne ve annesinin babasından da bulunduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde; saçlarda frontal bölgede poliozis, alının sol yarısında 3x5 cm. çaplı hiperpigmente maküler lezyon, medial kantusların lateral yerleşimi (distopia kantorum), burun kökü genişliği, yüksek damak, sinofris (iki kaşın orta hatta birleşmesi) saptandı (Şekil 4).



Şekil 2. Birinci olguda saçlı deride frontal ve parietal bölgede yerleşmiş beyaz perçemler



Şekil 1. Birinci olguda gövde ön yüzde bulunan hipopigmente maküler lezyonlar



Şekil 3. Birinci olguda bilateral izokromik iridis (açık mavi iridis), burun kökü genişliği ve distopia kantorum

Oftalmolojik muayenede; heterokromik iris (sol göz mavi, sağ göz kahverengi idi) ve sol fundusta pigment epitel atrofik olarak izlendi.

Odyogramlar normaldi ve patoloji saptanmadı. Akciğer radyolojisinde ve kemik grafilerinde lumbosakral grafi hariç, patolojik bir görüntü saptanmadı. Lumbosakral grafide lomber aks düzleşmesi ve sakroiliak eklemlerde açıklık mevcuttu.

## Tartışma

İlk olarak 1951 yılında Hollandalı oftalmolog ve genetikçi olan PJ Waardenburg tarafından tanımlanan Waardenburg sendromu, distopia kantorum ile birlikte medial kantusun lateral yer değişimi ve blefarofimozis, çıkık geniş burun kökü, kaşların medial kısmının hipertrikozu, poilozis (beyaz perçem), heterokromik iris ve sağırılık ile karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır<sup>1-5</sup>. Waardenburg Konsorsiyumu tarafından önerilen tanı kriterleri Tablo 1'dedir<sup>4</sup>.

Klinik özelliklerine göre dört tip WS bildirilmiştir. Tip I: hastalığın bütün semptomlarının ve distopia kantorumun görüldüğü, en sık tiptir. PAX3 geninde fonksiyonel mutasyonların sonucu görülür. Tip II: sensorinöral işitme kaybı ve heterokromik irisin görüldüğü ancak distopia kantorumun olmadığı tiptir. MITF (microphthalmia associated transcription factor) geninde mutasyon sonucu gerçekleşir. Tip III: (Klein-Waardenburg Sendromu) tip I'e benzer ancak kas-iskelet sistemi anomalileri eşlik eder<sup>1,3,4</sup>. Tip IV: Shah-Waardenburg sendromu olarak bilinir, WS ile birlikte konjenital aganlionik megakolon

(Hirschsprung Hastalığı) mevcuttur. Endothelin-3 geninde veya onun reseptörlerinden biri olan endothelin-B reseptöründe (EDNRB) ve daha sonra bulunan SOX10 genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. Geçişli otozomal resesiftir<sup>3,4,6</sup>.

WS'li olgularda distopia kantorum sıklığı %41.2 ile %99 arasında değişmektedir<sup>3</sup>. İki olgumuzda da bu bulgu var idi. Arias ve Mota'nın geliştirdiği 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= dış kantuslar arası mesafeyi mm. cinsinden ifade eder) şeklinde hesaplanır ve 2.07'yi üzerinde ise distopiye gösterir<sup>3,4</sup>. İkinci olgumuzda bu değer 2.11 idi.

WS'li olgularda genellikle konjenital sağırılık vardır. İnsidansı %9 ile %62.5 arasında değişmektedir. Duyma kaybı, tek ya da çift taraflı, şiddetli veya orta derecede ve tam ya da parsiyel şekilde olabilmektedir<sup>3</sup>. İlk olgumuzda sağırılık var iken ikinci olguda bu bulgu yok idi. Mancini, sağırılık ve distopia kantorum olmadan diğer bulguları ile WS tanısı koyduğu 37 yaşında bir Taiwanlı kadın olgu bildirmiştir<sup>5</sup>.

WS'de deri, saç ve gözlerde pigmentasyon değişiklikleri gözlenir. Deri değişiklikleri iki tiptir. Hipopigmente maküller ve hiperpigmente adacıklar şeklinde görülür. İnsidansı %8.3 ile %50 arasında değişmektedir<sup>3</sup>. İlk olgumuzda vücutta değişik hiperpigmente makül ve plaklar saptanırken, ikinci olguda alın bölgesinde hiperpigmente makül saptandı. Saçlı deride beyaz perçem ve saçların erken grileşmesi bulguları WS'deki saç değişiklikleridir. Beyaz perçem olguların %17 ile %58.4 arasında gözlenir<sup>1,3</sup>. Gözdeki pigmentasyon değişiklikleri heterokromi iritis, bilateral izohipokromi iritis ve fundus pigmentasyon değişiklikleri olarak üç çeşittir. Heterokromi %21-%28 arasında görülür ve ikinci olguda bu bulgu varken ilk olgumuzda bilateral izohipokromi (sıklığı %14.9 -%42) mevcut idi<sup>3</sup>.

WS'li olgularda karakteristik yüz görünümü bir diğer önemli bulgudur. Her iki olgumuzda da bulunan burun kökünün genişliği %17.6 ile %78 arasında görülür. İkinci olguda bulunan kaşların medialindeki hipertrikoz bulgusu ise olguların %17.6 ile %69'unda görülmektedir<sup>3</sup>.

Pardono ve arkadaşları 37 aileye ait 59 WS'lu olguyu sekiz kardinal bulgu üzerinden istatistik olarak değerlendirerek WS tipli ve II'nin ayırt edici özelliklerini bildirmişlerdir<sup>7</sup>. Konno ve



**Şekil 4.** İkinci olguda yüzde frontal bölgede beyaz perçem, heterokromi, burun kökü genişliği, distopia kantorum ve sinofris

**Tablo 1.** Waardenburg Konsorsiyumu Tarafından Önerilen Tanı Kriterleri<sup>4</sup>

### 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 (poilozis=beyaz perçem)
4. Distopia kantorum
5. Etkilenen birinci derece akrabalar

### B-Minör Kriterler

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

Silm, tüm klinik belirtileri gösteren tip I WS'lu bir olgu bildirmişlerdir<sup>4</sup>. Aynı şekilde Krishtul ve Galadari de 15 yaşında bir erkek çocukta tip I WS bildirmişlerdir<sup>8</sup>. Her iki olgumuzu da özellikle distopia kantorum olması nedeniyle tip I WS olarak kabul etmekteyiz. Almanya'da bir Türk ailesinde WS tip II saptanmıştır<sup>9</sup>. Keefe de 27 yaşında bir erkek olguda, tek taraflı orta derecede sensorinöral sağırılık, beyaz perçem, açık mavi iridis ve bir iriste kahverengi iridial makül olan tip II WS bildirmiştir<sup>10</sup>.

WS, nöral yarık orijinli hastalıklardan biri olarak düşünülmektedir. Melanoblastlar; migrasyonda, diferansiyasyonda ve yaşamada başarısız olmakta, aynı zamanda sinir hücrelerinin de migrasyonu tam anlamıyla gerçekleşmediği için sağırılık da oluşabilmektedir. Histolojik olarak depigmente alanlarda melanositlerin tamamen veya kısmen yokluğunu göstermiştir<sup>1,3,8</sup>. Ayırıcı tanıda; piebaldizm; dominant kalıtılan yama tarzında depigmentasyonu olan hastalar da akla getirilmelidir. Deride, saç ve gözlerde pigment değişiklikleri dikkat çekici şekilde parsiyel albinizmle WS'de benzerdir. Bununla birlikte piebaldizmde interokuler bölgelerin gelişimsel anomalileri ve işitsel anomaliler yoktur. Ancak piebaldizm de megakolon gibi nörolojik bozukluklarla birlikte rapor edilmiştir<sup>3</sup>.

Fisch, Rozycki, Woolf, Pendred ve Ziprkowski-Margolis sendromları da ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken sendromlardır<sup>1,3,4</sup>. Erken grileşen saçlarla konjenital sağırılık tamamen ayrı bir şekilde Fisch Sendromu olarak kabul edilmektedir. Vitiligo ile birlikte otozomal resesif geçişli sağırılık Rozycki Sendromu olarak bilinmektedir. Woolf sendromunda piebaldizm ve sağırılık vardır<sup>1</sup>. Pendred; otozomal resesif geçişli, kohleanın gelişimsel anomalileri, sensorinöral işitme kaybı ve difüz tiroid büyümesi ile karakterize bir sendromdur<sup>3</sup>. Ziprkowski-Margolis Sendromu, X'e bağlı resesif geçişli, konjenital sağırılık, deri ve saçın pigment anomalileriyle karakterize bir durumdur<sup>8</sup>.

WS için etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Poilozisin spontan kaybolması ve beyaz maküllerin spontan repigmentasyonu görülebilir. İşitme kaybının erken tanısı ve tedavisi, normal sosyal ve mental gelişim ve genetik danışma için önemlidir<sup>1-3</sup>. İki olgumuza da bir tedavi planlamadık.

## Kaynaklar

1. 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.
2. Bleeher 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.
3. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA, Janniger CK: Waardenburg syndrome. *In J Dermatol* 1999; 38: 656-63.
4. Konno P., Silm H: Waardenburg syndrome. *J. Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 330-3.
5. Mancini AJ: Waardenburg syndrome type II in a Taiwanese woman with a family history of pseudoxanthoma elasticum. *Int J Dermatol* 1997; 36: 926-37.
6. Toki F, Suziki N, Inoue K, et al.: Intestinal aganglionosis associated with the Waardenburg syndrome: report of two cases and review of the literature. *Ped Surg Int* 2003; 19: 725-8.
7. Pardono E, van Bever Y, van den Ende J, et al.: Waardenburg Syndrome: clinical differentiation between types I and II. *Am J Med Gen* 2003; 117A: 223-35.
8. Krishtul A., Galadari I: Waardenburg syndrome: case report. *Int J Dermatol* 2003; 42:651-2.
9. 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: 1384-6.
10. Keefe MA: Atypical presentation of Waardenburg's syndrome type II. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 749.