



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Síndrome de Waardenburg**

Rita Lopes Tavares de Pina

---

**ABRIL'2019**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

## **Síndrome de Waardenburg**

Rita Lopes Tavares de Pina

**Orientado por:**

Dr. Marco Alveirinho Simão

---

**ABRIL'2019**

## **RESUMO**

O Síndrome de Waardenburg (SW) é caracterizado principalmente pela associação de surdez e alterações pigmentares, nomeadamente no cabelo, na pele e na íris. Este síndrome é responsável por cerca de 2% a 5% dos casos de surdez congénita e estima-se que afete uma em cada 42.000 pessoas. Com base nas características fenotípicas apresentadas pelos doentes, este síndrome foi classificado em quatro grupos principais: SW tipo I, SW tipo II, SW tipo III ou Síndrome de Klein-Waardenburg e SW tipo IV ou Síndrome de Waardenburg-Shah. O Síndrome de Waardenburg é um síndrome geneticamente heterogéneo, sendo que foram encontrados diversos genes cujas mutações o originam, nomeadamente os genes PAX3, MITF, EDN3 e EDNRB, SOX10, SNAI2. Não existe tratamento específico e efetivo para o Síndrome de Waardenburg. O diagnóstico precoce é importantíssimo para o desenvolvimento psicológico e social da criança com Síndrome de Waardenburg, sendo que com a correção dos défices auditivos, estes doentes devem ser capazes de ter uma vida normal.

**Palavras Chave:** Síndrome de Waardenburg, Surdez Congénita, Alterações Pigmentares

O Trabalho de Final exprime a opinião do autor e não da FML

## **ABSTRACT**

Waardenburg Syndrome (WS) is characterized mainly by the association of deafness and pigmentary disorders, namely in the hair, skin and iris. This syndrome accounts for about 2% to 5% of congenital deafness' cases and is estimated to affect one in 42,000 people. Based on the phenotypic characteristics presented by the patients, this syndrome was classified into four main groups: WS type I, WS type II, WS type III or Klein-Waardenburg syndrome and WS type IV or Waardenburg-Shah syndrome. Waardenburg syndrome is a genetically heterogeneous syndrome, and several genes have been found whose mutations originate it: PAX3, MITF, EDN3, EDNRB, SOX10 and SNAI2. There is no specific and effective treatment for Waardenburg Syndrome. Early diagnosis is extremely important for the psychological and social development of the child with Waardenburg Syndrome, and with the correction of auditory deficits, these patients should be able to lead a normal life.

**Keywords:** Waardenburg Syndrome, Congenital Deafness, Pigmentary Disorder

## ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	6
SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS .....	7
I. INTRODUÇÃO .....	8
II. EPIDEMIOLOGIA .....	9
III. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	9
IV. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO .....	14
V. PATOGÉNESE E GENÉTICA MOLECULAR .....	17
VI. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	22
VII. TRATAMENTO E PROGNÓSTICO.....	22
AGRADECIMENTOS .....	24
BIBLIOGRAFIA .....	25

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> - Alterações Pigmentares da íris presentes no SW: A – Heterocromia completa; B – Heterocromia parcial; C – Hipocromia total. Fonte: Dias, O., 1990. ....	10
<b>Figura 2</b> - Doente com manifestações clínicas do SW – hipocromia total, distopia e poliose localizada na região frontal. Fonte: Dias, O., 1990.....	11
<b>Figura 3</b> - Criança com SW, com hipocromia total da íris e zonas de hipopigmentação no membro superior. Fonte: Dias, O., 1990. ....	12
<b>Figura 4</b> - Criança com manifestações clínicas do SW – heterocromia completa e distopia. Fonte: Dias, O., 1990. ....	13

## **SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS**

% - Percentagem

> - Maior

EDN3 – Endotelina 3

EDNRA - Recetor da Endotelina tipo A

EDNRB - Recetor da Endotelina tipo B

MITF - Fator de Transcrição da Microftalmia

PAX3 - *Paired Box 3*

PCWH - *Peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leucodystrophy, Waardenburg syndrome, Hirschsprung disease*

SNAI2 - *Snail-related zinc-finger 2*

SOX10 - *SRY-related HMG-box 10*

SW - Síndrome de Waardenburg

## I. INTRODUÇÃO

A Surdez Congénita pode estar presente em mais de 400 síndromes genéticas (1). O Síndrome de Waardenburg (SW) constitui uma das causas mais comuns de surdez congénita sindrómica (2), caracterizada principalmente pela associação de perda auditiva e alterações pigmentares, nomeadamente no cabelo, na pele e na íris. Este síndrome tomou o nome de Petrus Johannes Waardenburg (1986-1979), um oftalmologista holandês, que foi a primeira pessoa a descrever a associação entre surdez, alterações pigmentares da íris e cabelo e anomalias do desenvolvimento das pálpebras, sobrancelhas e raiz do nariz, que hoje é conhecida como o Síndrome de Waardenburg tipo I.

Com base nas características fenotípicas apresentadas pelos doentes, o SW foi classificado em quatro grupos principais: SW tipo I, SW tipo II, SW tipo III ou Síndrome de Klein-Waardenburg e SW tipo IV ou Síndrome de Waardenburg-Shah. O SW tipo I e o SW tipo II apresentam características muito semelhantes, sendo distinguidos pelo afastamento dos cantos oculares internos ou *distopia cantorum*, que se encontra apenas presente no SW tipo I (3). O SW tipo III é diagnosticado em pacientes que, além das características apresentadas no SW tipo I, apresentam anomalias musculoesqueléticas (4–6). Relativamente ao SW tipo IV, além das características apresentadas pelos doentes com SW tipo I, os doentes com este tipo de síndrome apresentam também sinais e sintomas da Doença de Hirschsprung (4,7–9).

O SW é um síndrome geneticamente heterogéneo, sendo que foram encontrados diversos genes cujas mutações originam os diferentes tipos do SW: o gene PAX3 está associado ao SW tipo I e SW tipo III (10,11), os genes MITF e SNAI2 estão envolvidos na génese do SW tipo II (11,12) e os genes EDNRB e EDN3 estão associados ao SW tipo IV, sendo que mutações no gene EDNRB podem também originar o SW tipo II. Além disso, tanto o SW tipo II como o SW tipo IV podem resultar de mutações no gene SOX10 (11).

Este trabalho tem como objetivo fazer uma breve revisão acerca do SW, nomeadamente a nível da epidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico dos diferentes grupos em que se subdivide o SW e alterações genéticas responsáveis pela sua génese, e ainda o seu diagnóstico diferencial, tratamento e prognóstico.

## **II. EPIDEMIOLOGIA**

A incidência do SW é de 1/212.000. No entanto, devido à grande variabilidade clínica (13) deste síndrome, estima-se que a incidência real na população seja de 1/42.000.

O SW é responsável por cerca de 2% a 5% dos casos de surdez congénita (7) e por 0,9% a 2,8% dos casos de surdez na população em geral (3,4,8,9) e afeta igualmente ambos os sexos (13).

## **III. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

### **Surdez Neuro-sensorial**

A surdez neuro-sensorial é a característica mais frequentemente presente no SW, encontrando-se em 60% do doentes com SW tipo I e em 90% dos doentes com SW tipo II (14). A surdez do SW é neuro-sensorial, congénita e, habitualmente, não é progressiva, podendo variar desde leve a profunda (4). A surdez do SW pode ser unilateral ou bilateral. No entanto a surdez bilateral é mais frequente que a unilateral, e esta pode ser assimétrica (14). A surdez profunda bilateral é o modo de apresentação mais comum tanto do SW tipo I como do SW tipo II, mas, especialmente, do tipo I.

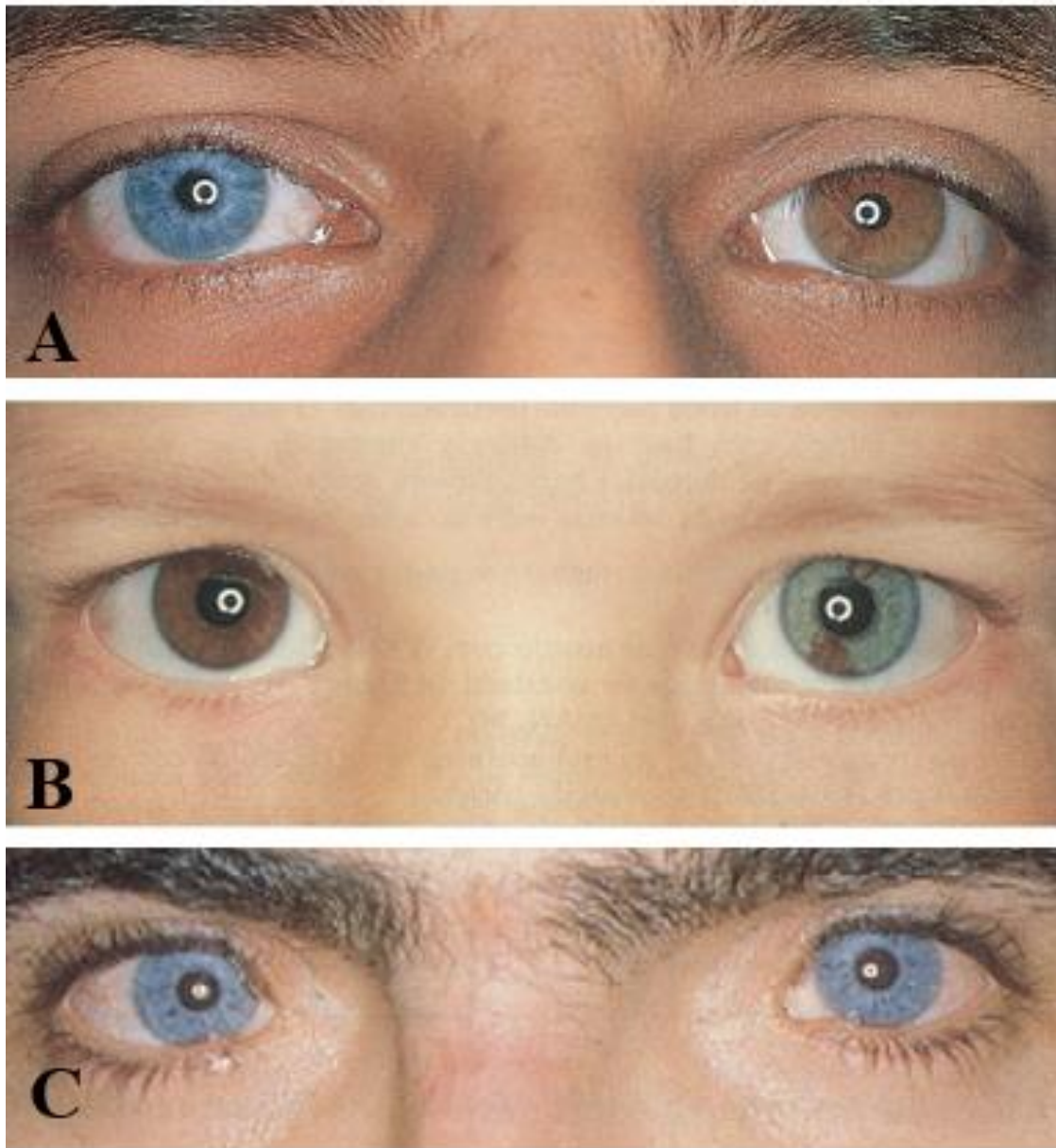
### **Alterações Pigmentares**

#### Íris

As alterações pigmentares da íris incluem a heterocromia completa, em que as duas íris são de cores diferentes, a heterocromia parcial, em que existe uma área da íris, habitualmente um segmento radial, com uma pigmentação diferente da restante e a hipocromia total, em que a íris apresenta uma coloração azul cristalino.

A heterocromia da íris, parcial ou completa, foi encontrada em 21% a 28% dos doentes com SW (15,16). Relativamente à heterocromia parcial, esta pode ser unilateral ou bilateral, e, quando bilateral, pode ser simétrica ou assimétrica. A heterocromia parcial é mais comum no SW tipo II comparativamente com o tipo I, podendo ser encontrada em 4,2% dos doentes com SW tipo I e em 27,5% dos doentes com SW tipo II (17). Já a hipocromia total, cuja incidência nos doentes com SW é de 14,9% a 42% (15,16), é mais

comummente encontrada no SW tipo I que no SW tipo II, e está frequentemente associada a uma surdez severa a profunda (4,17).



**Figura 1** - Alterações Pigmentares da íris presentes no SW: A – Heterocromia completa; B – Heterocromia parcial; C – Hipocromia total. Fonte: Dias, O., 1990.

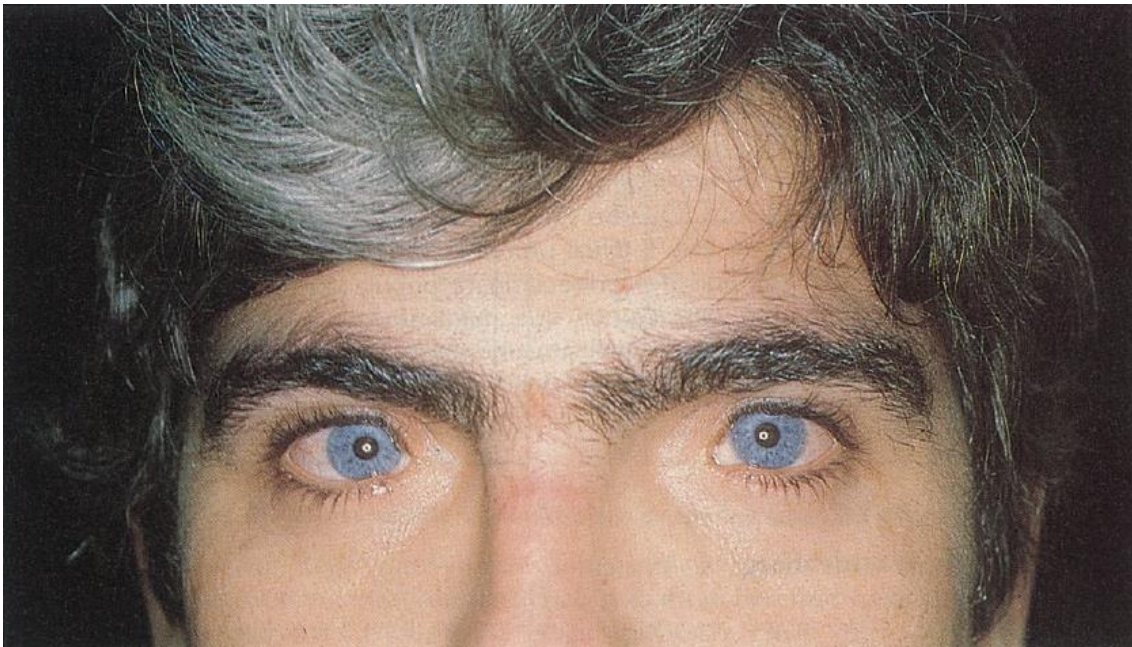
### Cabelo

As alterações pigmentares do cabelo no SW incluem dois tipos de alterações: a poliose localizada, vulgar madeixa branca, geralmente na linha média, na região frontal, embora possa surgir noutras regiões como na região temporoparietal, e a poliose

generalizada, menos frequente, que se pode traduzir por um cabelo precocemente grisalho (18).

A poliose localizada na região frontal é observada em 17% a 58,4% dos doentes com SW (9,15) e pode ser evidente logo após o nascimento ou aparecer apenas mais tarde, podendo persistir ao longo da vida ou desaparecer após alguns anos. Habitualmente, esta alteração origina uma coloração esbranquiçada do cabelo. No entanto, pode originar uma coloração avermelhada ou acastanhada (9).

Em 7% dos casos de SW, os doentes, em vez de apresentarem poliose localizada, apresentam poliose generalizada, em que o cabelo se torna precocemente acinzentado, ocorrendo geralmente antes dos 30 anos de idade (16).



**Figura 2** - Doente com manifestações clínicas do SW – hipocromia total, distopia e poliose localizada na região frontal. Fonte: Dias, O., 1990.

### Pele

As alterações pigmentares da pele são observadas em 8,3% a 50% dos doentes com SW (13,15,16) e podem ser de dois tipos: hipopigmentação ou hiperpigmentação. Por um lado, podem apresentar-se como manchas hipopigmentadas, com bordos irregulares, bem definidos e, por vezes, hiperpigmentados (19), que contêm pontos de hiperpigmentação no seu interior. Estas alterações de hipopigmentação da pele são

congénitas e podem ser encontradas na face, tronco ou membros, estando muitas vezes associadas à poliose localizada na região frontal. Por outro lado, estas alterações pigmentares podem apresentar-se como máculas hiperpigmentadas, dando à pele uma aparência “manchada”, podendo desenvolver-se após o nascimento, em áreas previamente hipopigmentadas.



**Figura 3** - Criança com SW, com hipocromia total da íris e zonas de hipopigmentação no membro superior. Fonte: Dias, O., 1990.

### **Distopia**

A Distopia corresponde a um afastamento dos cantos oculares internos, sendo a característica mais frequentemente encontrada no SW tipo I, estando presente em cerca de 99% dos doentes afetados (15). A distopia associa-se geralmente a blefarofimose (diminuição do comprimento da fenda palpebral) (18).

Para o diagnóstico da distopia é utilizado o Índice W. O Índice W baseia-se na relação entre medidas biométricas das distâncias entre os cantos oculares internos, distancia interpupilar e entre os cantos oculares externos, não sendo, por isso, afetado pela idade, sexo ou raça (19). Quando o Índice W é superior a 1,95 considera-se a existência de distopia (8).



**Figura 4** - Criança com manifestações clínicas do SW – heterocromia completa e distopia. Fonte: Dias, O., 1990.

### **Outras Alterações Faciais**

Alargamento da raiz da pirâmide nasal, fusão das sobrancelhas ao nível da raiz da pirâmide nasal e hipoplasia da asa nasal são características que também se podem encontrar associadas à distopia, no SW tipo I (4).

Outras características faciais descritas são: sutura metópica persistente e mandíbula com forma quadrada (20).

### **Outras Condições associadas**

Várias outras alterações foram descritas em associação com o SW. Doentes com SW tipo I têm um risco aumentado de espinha bífida (21,22), escápula alada (4) e fenda palatina (23). São características do SW tipo III alterações músculo-esqueléticas. O SW tipo IV está associado à Doença de Hirschsprung e alterações neurológicas como neuropatia periférica, atraso mental, ataxia cerebelosa e espasticidade podem também ser encontradas no SW tipo IV (24,25).

## **IV. DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO**

Com base nas características físicas apresentadas pelos doentes, o SW foi classificado em quatro grupos principais: SW tipo I, SW tipo II, SW tipo III ou Síndrome de Klein-Waardenburg e SW tipo IV ou Síndrome de Waardenburg-Shah. Assim, o diagnóstico do SW é um diagnóstico clínico (8), apresentando-se de seguida os critérios usados para o seu diagnóstico.

### **Síndrome de Waardenburg tipo I**

Os critérios de diagnóstico para o SW tipo I foram propostos pelo Waardenburg Consortium, em 1992 (8):

#### Critérios *Major*

1. Surdez congénita neuro-sensorial
2. Alterações pigmentares da íris:
  - a. Heterocromia completa – duas íris de cores diferentes
  - b. Heterocromia parcial ou segmentar – segmentos de pigmentação azul ou castanha em uma ou nas duas íris
  - c. Hipocromia total – íris de cor azul cristalino
3. Poliose localizada, habitualmente na região frontal
4. Distopia (Índice  $W > 1,95$ )
5. Parente de primeiro grau afetado

#### Critérios *Minor*

1. Leucodermia congénita – várias áreas de hipopigmentação da pele
2. Fusão das sobrancelhas ao nível da raiz da pirâmide nasal
3. Alargamento da raiz da pirâmide nasal
4. Hipoplasia das asas do nariz
5. Poliose generalizada – cabelo precocemente grisalho, predominantemente branco antes dos 30 anos de idade

Segundo o Waardenburg Consortium, para se poder diagnosticar o SW tipo I, o doente precisa de apresentar dois critérios *major* ou um critério *major* e dois critérios *minor* da lista apresentada anteriormente (8).

O SW tipo I é caracterizado pela existência de distopia, um afastamento dos cantos oculares internos, que, devido à sua elevada penetrância, constitui a característica mais fiável para a classificação do síndrome como SW tipo I (4). Os doentes apresentam normalmente um alargamento da raiz da pirâmide nasal e fusão das sobrancelhas a este nível.

O SW tipo I é causado pela existência de mutações de perda de função no gene PAX3.

## **Síndrome de Waardenburg tipo II**

Os critérios para SW tipo II foram propostos por Liu *et al.* em 1995 (17):

### Critérios Major

1. Surdez congénita neuro-sensorial
2. Alterações pigmentares da íris:
  - a. Heterocromia completa – duas íris de cores diferentes
  - b. Heterocromia parcial ou segmentar – segmentos de pigmentação azul ou castanha em uma ou nas duas íris
  - c. Hipocromia total – íris de cor azul cristalino
3. Poliose localizada, habitualmente na região frontal
4. Parente de primeiro grau afetado
5. Poliose generalizada – cabelo precocemente grisalho, predominantemente branco antes dos 30 anos de idade

Segundo os autores, para se poder diagnosticar o SW tipo II, é necessária a presença de dois critérios *major* no doente afetado (17). De notar que o que distingue os critérios *major* da SW tipo II para o SW tipo I é a exclusão do critério “Distopia,  $W > 1,95$ ” e a inclusão do critério “Poliose generalizada – cabelo precocemente grisalho, predominantemente branco antes dos 30 anos de idade”.

O SW tipo II é um grupo bastante heterogéneo, em que, ao contrário do SW tipo I, há uma localização normal dos cantos oculares internos (26,27). A surdez neuro-

sensorial e a heterocromia da íris são os indicadores mais importantes da existência do SW tipo II, sendo que ambas são mais comuns no SW tipo II que no SW tipo I. Já manifestações como a poliose localizada na região frontal e a leucodermia são menos frequentes neste subtipo comparativamente com o SW tipo I (17).

Ao contrário do SW tipo I, mutações no gene PAX não originam SW tipo II, sendo que este grupo está relacionado com mutações nos genes MITF, SNAI2 (12,13), SOX10 e EDNRB (11).

### **Síndrome de Waardenburg tipo III ou Síndrome de Klein-Waardenburg**

O SW tipo III é muito semelhante ao SW tipo I, mas é também caracterizado pela existência de anomalias musculoesquelética dos membros superiores. Os doentes apresentam contraturas e hipoplasia muscular dos membros superiores (4,28) e podem existir também associados outros sinais como camptodactilia (29).

O SW tipo III é, tal como o SW tipo I, causado pela existência de mutações de perda de função no gene PAX3.

### **Síndrome de Waardenburg tipo IV ou Síndrome de Waardenburg-Shah**

O SW tipo IV corresponde à associação das características do SW tipo I com a Doença de Hirschsprung ou Megacólon Congénito (30).

O Síndrome de Waardenburg-Shah é causado por mutações nos genes EDNRB e EDN3. Além disso, mutações no gene SOX10 podem causar também SW tipo IV, com particularidades especiais, por provocar também alterações neurológicas, a PCWH (*Peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leucodystrophy, Waardenburg syndrome, Hirschsprung disease*), em que existe uma neuropatia desmielinizante periférica associada a uma diminuição na velocidade de condução nervosa, responsável por uma diminuição da massa muscular ou atrofia e também arreflexia. Além disso, associada à neuropatia, existe também leucodistrofia desmielinizante central, que resulta em ataxia cerebelar, nistagmo, espasticidade, atraso mental, hipotonia neonatal, hipoventilação ou convulsões (24,25).

## **V. PATOGÉNESE E GENÉTICA MOLECULAR**

Durante o desenvolvimento embrionário, as células pluripotentes da crista neural migram pelo tubo neural e originam diferentes tipos de células, incluindo os melanócitos da pele, do ouvido interno, dos neurónios do sistema nervoso periférico e entérico e ainda do tecido esquelético craniofacial (11). Assim, todos os melanócitos, à exceção dos da retina, são originados a partir das células da crista neural embrionária (4).

Pensa-se que a existência da surdez e das anomalias pigmentares, características do SW poderão resultar de uma deficiência dos melanócitos derivados das células da crista neural (11). Assim, o SW é causado pela ausência física de melanócitos a nível da pele, cabelo, olhos ou estria vascular. Na ausência de melanócitos a nível da estria vascular da cóclea, esta torna-se anormalmente fina, não há a geração de um potencial endococlear e, mais tarde, ocorre um colapso da membrana de Reissner, levando à destruição do órgão de Corti (31,32) e, deste modo, à surdez.

A ausência de melanócitos responsável pelo SW poderá ser causada por falhas na sua proliferação, sobrevivência, migração ou diferenciação sendo que são vários os genes que estão envolvidos nestes processos e que são responsáveis pela génese do SW, entre os quais: PAX3, MITF, EDN3 e EDNRB, SOX10 e SNAI2 (11).

Embora os achados moleculares relacionados com o SW tipo I e III pareçam relativamente simples, estando estes associados a mutações no gene PAX3, o SW tipo II e o SW tipo IV são claramente muito heterogéneos a nível genético, havendo vários genes e várias formas de transmissão implicados na sua origem. No SW tipo II, as mutações no gene MITF estão presentes em 15% dos casos, o gene SOX10 está implicado noutros 15% de casos do SW tipo II, e mutações no EDNRB estão presentes numa pequena percentagem destes casos, tal como no gene SNAI2. Relativamente ao SW tipo IV, cerca de 50% dos casos são derivados de mutações no gene SOX10 e 20% a 30% são derivados de mutações nos genes EDN3 ou EDNRB (11). Assim, após a caracterização de mutações nos genes MITF, SOX10, EDNRB e SNAI2 em doentes com SW tipo II, cerca de 70% dos casos de SW tipo II ainda permanecem inexplicáveis a nível molecular. Também em cerca de 15% a 35% dos casos de SW tipo IV não foi identificada qualquer mutação nos genes SOX10, EDN3 ou EDNRB. Por este motivo, presume-se que outros genes responsáveis pelo desenvolvimento do SW ainda não tenham sido identificados, especialmente no SW tipo II (11).

A análise molecular e o conhecimento dos genes relacionados com o SW é importantíssima, por um lado, para confirmar o diagnóstico de SW e, por outro, para a determinação do modo de transmissão e risco genético (11). Em alguns casos, nomeadamente de SW tipo I, o diagnóstico pré-natal pode ser considerado, estando disponível para gravidezes em que existe um risco de 50% de a criança vir a ter este síndrome, nas situações em que foi identificada num dos pais uma mutação no gene PAX3. O teste de diagnóstico pré-natal é realizado em células fetais obtidas por biópsia das vilosidades coriônicas, realizada entre as 10 a 12 semanas de gestações ou por amniocentese, realizada entre as 15 e as 18 semanas de gestação. No entanto, este teste apenas deteta a existência ou não da mutação, não sendo possível prever as manifestações clínicas que podem advir da sua existência (5).

### **PAX 3 e Síndrome de Waardenburg tipos I e III**

O gene PAX3 (*Paired Box 3*), localizado no braço longo do cromossoma 2, codifica um fator de transcrição que tem um papel fundamental na manutenção da pluripotência das células estaminais, na especificação da sua linhagem celular e na sua proliferação, migração, apoptose e inibição da diferenciação (11).

O PAX3 está envolvido no desenvolvimento do Sistema Nervoso Central, no desenvolvimento músculo-esquelético e no desenvolvimento das linhagens derivadas da crista neural, incluindo os gânglios do sistema nervoso entérico, o músculo cardíaco e os melanócitos, sendo que em cooperação com outros fatores de transcrição, o PAX3 ativa ou inibe a expressão de vários marcadores do desenvolvimento dos melanócitos (33). Adicionalmente, o PAX3 regula a indução, proliferação e migração das células precursoras musculares e previne a sua diferenciação terminal. Além disso, regula também a expressão de vários fatores de transcrição específicos do músculo (11).

O PAX3 é o gene mais comumente causador do SW, sendo responsável por 48% dos casos de SW (3). Pensa-se que mutações heterozigóticas de perda de função do gene PAX3 sejam responsáveis pela maioria dos casos de SW tipo I. Estas mutações são herdadas por transmissão autossómica dominante, com expressividade variável, ou então estão presentes em casos esporádicos graças a mutações de novo. A presença de mutações homozigóticas ou heterozigóticas compostas de PAX3 estão relacionadas com casos graves de SW tipo III, com extensas alterações de pigmentação e defeitos de membros superiores, podendo, algumas vezes, levar à morte *in útero* ou na primeira infância. No

entanto, estão também descritas mutações heterozigóticas no gene PAX3 em casos moderados de SW tipo III (4,34,35).

Relativamente à surdez neuro-sensorial, esta é encontrada em 52,5% dos doentes com mutações no gene PAX3 (52,3% no SW tipo I e 57,1% no SW tipo III). O grau de surdez varia desde moderada a profunda e a surdez unilateral está presente em cerca de 25% dos doentes com mutações neste gene (3).

### **MITF e Síndrome de Waardenburg tipo II**

O MITF (Fator de Transcrição da Microftalmia) é conhecido como o fator de transcrição chave para o desenvolvimento dos melanócitos, sendo responsável por regular a sua diferenciação e pela transcrição de vários genes específicos dos melanócitos. Este fator de transcrição assegura a sobrevivência celular, progressão do ciclo celular e a proliferação dos melanócitos e fornece uma ligação entre vários fatores de transcrição e as vias de sinalização que regulam o desenvolvimento dos melanócitos, incluindo o PAX3 e o SOX10. O MITF está também envolvido no desenvolvimento de outros tipos celulares, tais como os osteoclastos e os mastócitos (36).

O gene MITF, localizado no braço curto do cromossoma 3, que codifica o MITF, é o segundo gene mais comum causador do SW, sendo responsável por 28% dos casos de SW (3) e estima-se que mutações de perda de função neste gene sejam responsáveis por cerca de 15% dos casos de SW tipo II. As mutações neste gene associadas ao SW tipo II são encontradas em heterozigotia, resultando de uma transmissão autossómica dominante ou existindo a partir da ocorrência de mutações de novo (4).

A surdez neuro-sensorial é encontrada em cerca de 90% dos doentes com mutações no gene MITF, sendo esta uma surdez severa a profunda em mais de 60% dos casos. A surdez relacionada com mutações no gene MITF parece ser mais prevalente e mais severa que a relacionada com mutações do gene PAX3 (3).

### **EDN3 e EDNRB e Síndrome de Waardenburg tipos IV e II**

O gene EDN3, localizado no braço longo do cromossoma 20, é responsável pela codificação da endotelina 3 e o gene EDNRB, localizado no braço longo do cromossoma 13, codifica o recetor da endotelina tipo B.

As endotelinas são um grupo de 3 péptidos (endotelina 1, endotelina 2, endotelina 3) que medeiam o seu efeito através de dois recetores acoplados à proteína G: o recetor

da endotelina tipo A (EDNRA) e o Recetor da endotelina tipo B (EDNRB). Embora o EDNRB tenha a capacidade de se ligar às três endotelinas: 1, 2 e 3, com afinidades equiparáveis, a endotelina 3 constitui o principal ligando para o EDNRB.

A sinalização mediada pelas endotelinas desempenha um papel essencial no desenvolvimento de linhagens celulares derivadas da crista neural. O gene EDNRB, que codifica o recetor EDNRB, é expresso, durante o desenvolvimento embrionário, no tubo neural e nas células da crista neural. O EDNRB é necessário para a migração e diferenciação de precursores do sistema nervoso entérico no intestino e para a migração dos melanoblastos ao longo da crista neural. Assim, esta via de sinalização parece ser importante para a sobrevivência, proliferação e migração de melanoblastos. Além disso, a endotelina 3 tem um papel de prevenção da diferenciação precoce dos neuroblastos entéricos (11).

Mutações nos genes EDNRB e EDN3 foram encontradas em doentes com Doença de Hirschsprung isoladamente (mutações heterozigóticas) e com SW tipo IV (principalmente mutações homozigóticas, mas também algumas heterozigóticas). Além disso, mutações heterozigóticas nestes genes podem ser também responsáveis, ainda que num número muito reduzido, pela existência de SW tipo II (11).

Entre os doentes com SW tipo IV, existe uma grande variabilidade de fenótipos relacionados com a surdez, alguns não apresentam qualquer nível de surdez e outros apresentam uma surdez moderada a profunda, tanto unilateral como bilateral (3).

### **SOX10 e Síndrome de Waardenburg tipos IV, PCWH e II**

O gene SOX10 (*SRY-related HMG-box 10*), localizado no braço longo do cromossoma 22, pertence à família dos fatores de transcrição SOX, que desempenham um papel na determinação do destino celular e no desenvolvimento da linhagem celular (37).

Este gene está envolvido no desenvolvimento da crista neural, sendo responsável pela promoção da sobrevivência celular antes de ocorrer um compromisso com uma determinada linhagem e pela manutenção da pluripotência das células da crista neural. Além destas funções, o gene SOX10 está também envolvido na decisão do destino de várias células da crista neural, nomeadamente das células da linhagem dos melanócitos, através da sua capacidade de regulação do gene MITF, em sinergia com o gene PAX3. Além disso, este gene parece também ter um papel de regulação da expressão do gene

EDNRB. O SOX10 é também responsável pelo controlo da expressão de genes importantes para a síntese da melanina, tendo, portanto, um papel na diferenciação dos melanócitos. Finalmente, o SOX10 é crucial para a especificação do destino e diferenciação de células da glia e para a diferenciação terminal dos oligodendrócitos (37–39).

O SOX10 é o principal gene responsável pelo SW tipo IV, sendo que mutações neste gene estão presentes em cerca de metade dos casos de SW tipo IV. As mutações são encontradas em heterozigotia e, na maioria das vezes, são mutações de novo. Recentemente, descobriu-se que mutações do SOX10 também representam cerca de 15% dos casos de SW tipo II (11,24).

Nos doentes com mutações no gene SOX10, 96% apresentam surdez, a maioria dos quais apresentam uma surdez profunda. Podem estar presentes sintomas neurológicos, num subtipo do SW tipo IV, a PCWH (3).

## **SNAI2 e Síndrome de Waardenburg tipo II**

O Fator de Transcrição SNAI2 (*Snail-related zinc-finger*), pertence à família dos fatores de transcrição SNAIL, que têm um papel na formação da mesoderme. Estes fatores induzem a transição epitélio-mesênquima. O Fator de Transcrição SNAI2, codificado pelo gene do mesmo nome, localizado no braço longo do cromossoma 8, é expresso nas células da crista neural migratórias, sendo necessário para a migração e sobrevivência dos melanoblastos. Durante o desenvolvimento embrionário, este gene expressa-se também no mesênquima craniofacial, nos condrócitos em proliferação, nas células dos coxins endocárdicos e nos componentes mesenquimatosos dos pulmões, rins e intestino. Além disso, o SNAI2 tem um papel essencial na diferenciação das células da linha germinativa, dos melanócitos e das células hematopoiéticas (40).

Até à data, apenas um estudo (41) relatou dois casos de envolvimento do SNAI2 no SW tipo II, podendo concluir-se que o SNAI2 tem uma relação muito reduzida com o SW. Além disso, não é clara a relação entre mutações neste gene e a existência de surdez (3).

## **VI. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

O SW faz diagnóstico diferencial com diversas doenças, entre elas o Piebaldismo, o Albinismo e o Vitiligo.

O Piebaldismo é uma anomalia pigmentar hereditária de transmissão autossómica dominante caracterizada por poliose localizada, habitualmente na região frontal, e leucodermia no couro cabeludo, na região frontal, tronco e extremidades, causada por uma mutação de perda de função do gene KIT, levando à ausência de melanócitos nas áreas despigmentadas (42).

O Albinismo refere-se a um grupo de doenças congénitas raras causadas por uma deficiência na produção de melanina, caracterizadas globalmente por défices visuais e alterações pigmentares de hipopigmentação de localização variável. Estas alterações pigmentares podem ocorrer na pele, cabelo e olhos no Albinismo Oculo-cutâneo, ou apenas nos olhos, no Albinismo Ocular. (43)

O Vitiligo é uma doença sistémica crónica, adquirida, de origem desconhecida, sendo a causa mais frequente de hipopigmentação em todo o mundo, com uma prevalência estimada de 1%. É clinicamente caracterizado pelo desenvolvimento de máculas hipopigmentadas devido à perda de melanócitos funcionantes na pele, no cabelo ou em ambos. Além disso, os melanócitos da úvea e da estria vascular da cóclea podem também estar afetados, ocorrendo doenças oculares como uveíte ou surdez auditiva neuro-sensorial em 13% a 16% dos doentes com Vitiligo (44,45).

## **VII. TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

Não existe tratamento específico e efetivo para o SW. O tratamento do SW é direcionado para os sinais e sintomas específicos de cada indivíduo sendo que por vezes pode ser necessária a coordenação de equipas multidisciplinares compostas por otorrinolaringologistas, dermatologistas, oftalmologistas, ortopedistas, gastroenterologistas, fisioterapeutas e / ou outros profissionais de saúde (46).

O reconhecimento precoce da surdez neuro-sensorial é importantíssimo para o desenvolvimento psicológico e social da criança com SW (13), sendo que com a correção dos défices auditivos, através de implante coclear, os doentes com SW devem ser capazes

de ter uma vida normal (47). O SW apresenta, por isso, um bom prognóstico. No entanto, doentes com SW tipo III, por poderem ter necessidade de cirurgias de correção ortopédica, e doentes com SW tipo IV, por terem risco de complicações da Doença de Hirschsprung podem apresentar maior morbidade e mortalidade (46).

## **AGRADECIMENTOS**

Dirijo os meus sinceros agradecimentos a todos os que, de forma direta ou indireta, contribuíram para que este trabalho fosse concretizado e realizado, em especial ao Professor Dr. Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão por me terem dado a oportunidade de trabalhar este tema, por toda disponibilidade e pela ajuda prestada. A todos os professores que me acompanharam no meu percurso académico, pelo conhecimento e interesse que me foram transmitidos no ramo da Medicina. Um agradecimento final à minha família e amigos que a meu lado sempre demonstraram um apoio incondicional a todos os níveis.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Wang L, Qin L, Li T, Liu H, Ma L, Li W, et al. Prenatal diagnosis and genetic counseling for Waardenburg syndrome type I and II in Chinese families. *Mol Med Rep* [Internet]. 25 de Outubro de 2017 [citado 22 de Fevereiro de 2019]; Disponível em: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2017.7874>
2. Kochhar A, Hildebrand MS, Smith RJH. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. Julho de 2007;9(7):393–408.
3. Song J, Feng Y, Acke FR, Coucke P, Vleminckx K, Dhooge IJ. Hearing loss in Waardenburg syndrome: a systematic review: Hearing loss in Waardenburg syndrome. *Clin Genet*. Abril de 2016;89(4):416–25.
4. Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet*. 1 de Agosto de 1997;34(8):656–65.
5. Milunsky JM. Waardenburg Syndrome Type I. Em: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 22 de Fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1531/>
6. Zaman A, Capper R, Baddoo W. Waardenburg syndrome: more common than you think! *Clin Otolaryngol*. Fevereiro de 2015;40(1):44–8.
7. Nayak CS, Isaacson G. Worldwide distribution of Waardenburg syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Setembro de 2003;112(9 Pt 1):817–20.
8. Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, Arnos KS, Asher JH, 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*. Maio de 1992;50(5):902–13.
9. Reed WB, Stone VM, Boder E, Ziprkowski L. Pigmentary disorders in association with congenital deafness. *Arch Dermatol*. Fevereiro de 1967;95(2):176–86.
10. Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Harris R, Balling R, Gruss P, et al. Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. *Nature*. 13 de Fevereiro de 1992;355(6361):635–6.
11. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat*. Abril de 2010;31(4):391–406.
12. Tassabehji M, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. *Nat Genet*. Novembro de 1994;8(3):251–5.

13. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA, Mph ., Janniger CK. Waardenburg syndrome. *Int J Dermatol*. Setembro de 1999;38(9):656–63.
14. Newton V. Hearing loss and Waardenburg's syndrome: implications for genetic counselling. *J Laryngol Otol*. Fevereiro de 1990;104(2):97–103.
15. 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*. Setembro de 1951;3(3):195–253.
16. Goldberg MF. Waardenburg's syndrome with fundus and other anomalies. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. Dezembro de 1966;76(6):797–810.
17. Liu XZ, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type II: phenotypic findings and diagnostic criteria. *Am J Med Genet*. 2 de Janeiro de 1995;55(1):95–100.
18. Dias Ó. Surdez Infantil: Estudo Clínico e Epidemiológico [Dissertação de Doutoramento]. [Hospital de Santa Maria]: Faculdade de Medicina Universidade de Lisboa; 1990.
19. Arias S, Mota M. Apparent non-penetrance for dystopia in Waardenburg syndrome type I, with some hints on the diagnosis of dystopia canthorum. *J Genet Hum*. Junho de 1978;26(2):103–31.
20. Fisch L. Deafness as part of an hereditary syndrome. *J Laryngol Otol*. Junho de 1959;73:355–82.
21. da-Silva EO. Waardenburg I syndrome: a clinical and genetic study of two large Brazilian kindreds, and literature review. *Am J Med Genet*. 1 de Julho de 1991;40(1):65–74.
22. Pantke OA, Cohen MM. The Waardenburg syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. Junho de 1971;7(7):147–52.
23. Giacoia JP, Klein SW. Waardenburg's syndrome with bilateral cleft lip. *Am J Dis Child* 1960. Março de 1969;117(3):344–8.
24. Touraine RL, Attié-Bitach T, Manceau E, Korsch E, Sarda P, Pingault V, et al. Neurological phenotype in Waardenburg syndrome type 4 correlates with novel SOX10 truncating mutations and expression in developing brain. *Am J Hum Genet*. Maio de 2000;66(5):1496–503.
25. Inoue K, Shilo K, Boerkoel CF, Crowe C, Sawady J, Lupski JR, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy, central dysmyelination, and Waardenburg-Hirschsprung disease: phenotypes linked by SOX10 mutation. *Ann Neurol*. Dezembro de 2002;52(6):836–42.
26. Mullaney PB, Parsons MA, Weatherhead RG, Karcioğlu ZA. Clinical and morphological features of Waardenburg syndrome type II. *Eye Lond Engl*. 1998;12 ( Pt 3a):353–7.

27. Hageman MJ, Delleman JW. Heterogeneity in Waardenburg syndrome. *Am J Hum Genet.* Setembro de 1977;29(5):468–85.
28. Klein D, Opitz JM. Historical background and evidence for dominant inheritance of the Klein-Waardenburg syndrome (type III). *Am J Med Genet.* 1983;14(2):231–9.
29. Sheffer R, Zlotogora J. Autosomal dominant inheritance of Klein-Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet.* 1 de Fevereiro de 1992;42(3):320–2.
30. Mallory SB, Wiener E, Nordlund JJ. Waardenburg's syndrome with Hirschsprung's disease: a neural crest defect. *Pediatr Dermatol.* Fevereiro de 1986;3(2):119–24.
31. Steel KP, Barkway C. Another role for melanocytes: their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear. *Dev Camb Engl.* Novembro de 1989;107(3):453–63.
32. Steel KP, Bock GR. Hereditary inner-ear abnormalities in animals. Relationships with human abnormalities. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. Janeiro de 1983;109(1):22–9.
33. Lang D, Lu MM, Huang L, Engleka KA, Zhang M, Chu EY, et al. Pax3 functions at a nodal point in melanocyte stem cell differentiation. *Nature.* 24 de Fevereiro de 2005;433(7028):884–7.
34. Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N, Sheffer R, Clarren SK, Baldwin CT. Mutations in the paired domain of the human PAX3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). *Am J Hum Genet.* Março de 1993;52(3):455–62.
35. Tassabehji M, Newton VE, Liu XZ, Brady A, Donnai D, Krajewska-Walasek M, et al. The mutational spectrum in Waardenburg syndrome. *Hum Mol Genet.* Novembro de 1995;4(11):2131–7.
36. Steingrímsson E, Copeland NG, Jenkins NA. Melanocytes and the microphthalmia transcription factor network. *Annu Rev Genet.* 2004;38:365–411.
37. Wegner M. From head to toes: the multiple facets of Sox proteins. *Nucleic Acids Res.* 15 de Março de 1999;27(6):1409–20.
38. Wegner M. All purpose Sox: The many roles of Sox proteins in gene expression. *Int J Biochem Cell Biol.* Março de 2010;42(3):381–90.
39. Kim J, Lo L, Dormand E, Anderson DJ. SOX10 maintains multipotency and inhibits neuronal differentiation of neural crest stem cells. *Neuron.* 10 de Abril de 2003;38(1):17–31.
40. Cobaleda C, Pérez-Caro M, Vicente-Dueñas C, Sánchez-García I. Function of the zinc-finger transcription factor SNAI2 in cancer and development. *Annu Rev Genet.* 2007;41:41–61.

41. Sánchez-Martín M, Rodríguez-García A, Pérez-Losada J, Sagrera A, Read AP, Sánchez-García I. SLUG (SNAI2) deletions in patients with Waardenburg disease. *Hum Mol Genet.* 1 de Dezembro de 2002;11(25):3231–6.
42. Oiso N, Fukai K, Kawada A, Suzuki T. Piebaldism. *J Dermatol.* Maio de 2013;40(5):330–5.
43. Montoliu L, Grønskov K, Wei A-H, Martínez-García M, Fernández A, Arveiler B, et al. Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res.* Janeiro de 2014;27(1):11–8.
44. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet Lond Engl.* 4 de Julho de 2015;386(9988):74–84.
45. Tarlé RG, do Nascimento LM, Mira MT, de Castro CCS. Vitiligo - Part 1. *An Bras Dermatol.* 2014;89(3):461–70.
46. Milunsky J. Waardenburg Syndrome. *NORD (National Organization for Rare Disorders)* [Internet]. [citado 22 de Março de 2019]; Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/waardenburg-syndrome/>
47. Vicente-Dueñas C, Bermejo-Rodríguez C, Pérez-Caro M, González-Herrero I, Sánchez-Martín M, Sánchez-García I. Waardenburg syndrome (WS). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* [Internet]. Fevereiro de 2005 [citado 22 de Fevereiro de 2019];(2). Disponível em: <http://hdl.handle.net/2042/38200>