

Waardenburg-Shah Sendromu

WAARDENBURG-SHAH SYNDROME

Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU,^a Dr. Alper AKIN,^a Dr. Özden ÇAKMAK,^a Dr. Nihal DEMİREL,^a
Dr. Ahmet Yağmur BAŞ,^a Dr. Cumhuri AYDEMİR,^a Dr. Gülşen ONAÇ^a

^aDr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Waardenburg-Shah sendromu konjenital sağırılık, parsiyel albinizm ve saçın ön bölgesinde beyazlıkla birlikte Hirschprung hastalığının görülmesi ile giden nadir bir sendromdur. Burada Waardenburg sendromu tanısı alan bir hastanın klinik özellikleri tartışılmış ve ilgili literatürler gözden geçirilmiştir.

Dört günlük erkek hasta 2 gündür süren emmeme, sarılık ve doğumdan sonra hiç dışkılamama yakınmasıyla getirildi. Miadında ve 3010 gr. doğan hastanın anne ve babası birinci derece kuzendi. Kaşlar ve frontal bölgede saçlar beyaz, burun kökü basıktı. Batın distandı ve barsak ansları belirgindi. Kolon grafisinde sol kolonda yer yer dolma defektleri ve splenik fleksura proksimalinde genişlik saptandı. Barsak biyopsisi Hirschprung hastalığı ile uyumlu geldi. Otoakustik emisyon yöntemi (TEOAE) ile yapılan işitme testinde bilateral cevap alınmadı. Kromozom analizi 46XY idi. Bu bulgularla hastaya Waardenburg-Shah sendromu tanısı konuldu ve Hirschprung hastalığı nedeniyle ileostomi yapıldı.

Yenidoğan döneminde özellikle kaş, kirpik ve saçta hipopigmentasyon varlığında Waardenburg-Shah sendromu akla gelmeli, işitme testi yapılmalı ve Hirschprung hastalığı da araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Waardenburg-Shah sendromu, hirschprung hastalığı, konjenital sağırılık

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004, 13:242-245

Abstract

The principal characteristics of Waardenburg-Shah syndrome are facial deformities exhibited by a broad nasal root, pigmentary disturbance and, congenital deafness. This report presents clinical properties of a patient diagnosed as Waardenburg-Shah syndrome with hirschprung disease which is a rare associating finding.

A four day old patient was brought to emergency service with complaints of poor sucking, jaundice and no passage of stool after birth. He was term born infant with a birth weight of 3010 gr. which the parents were first degree cousins. He had white forelock, white eyelashes and eyebrows, broad nasal root, with abdominal distention, palpable intestinal loops. Colon graphy with barium revealed filling defects in left colon and dilatation of proximal splenic flexure. Intestinal biopsy was performed in which pathology specimen demonstrated hirschprung disease. In hearing screen with autoacoustic emission method, there was no response bilaterally. Chromosomal analysis was 46XY. Ileostomy was performed for hirschprung disease.

In infants with white forelock, white eyelashes and eyebrows, Waardenburg-Shah syndrome has to be suspected and hirschprung disease is to be in mind with performing hearing screen.

Key Words: Waardenburg-Shah syndrome, hirschprung disease, congenital deafnes

Waardenburg sendromu (WS) iriste pigment anomalileri, konjenital sağırılık, saçta hipopigmentasyon, medial kantusun laterale yer değiştirmesi, geniş ve yüksek burun kökü, hipoplazik burun

kanadı gibi çeşitli anomalilerle giden nadir bir antitedir.¹ Bunlara ek olarak Hirschprung hastalığı (HH) da saptanırsa Waardenburg-Shah sendromu adı verilir.

Olgu Sunumu

Dört günlük erkek hasta 2 gündür süren emmeme, sarılık ve doğumdan sonra hiç dışkılamama yakınmasıyla getirildi. Yirmi dört yaşındaki annenin birinci gebeliğinden spontan, vajinal yolla, miadında ve 3010 gr. doğan hastanın anne ve babası birinci derece kuzendi.

Fizik muayenede vücut ağırlığı 2750 gr (3-10p), boy 49 cm (25p), baş çevresi 33 cm (25p),

Geliş Tarihi/Received: 16.07.2003 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.03.2004

Bu olgu 17-22 Haziran tarihinde Nevşehir'de düzenlenen Türk Pediatri Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Alper AKIN
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA
alperakin1@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri



Şekil 1. Beyaz renkli kaş, kirpik ve ön saç bölgesi.



Şekil 2. Sol kolonda yer yer dolma defektleri ve splenik fleksura proksimalinde genişlik saptanan kolon grafisi.

kalp tepe atımı 120/dk., solunum sayısı 36/dk., vücut ısısı 36.4°C ve kan basıncı 85/62 mmHg idi. Yenidoğan refleksleri zayıftı. Cilt ve sklera ikterik, kaşlar ve frontal bölgede saçlar beyaz, burun kökü basıktı (Şekil 1). Mezokardiyak odakda II/VI° sistolik üfürüm vardı, batın distandü ve barsak ansları belirgindi. Laboratuvar incelemesinde Hb 21.4 gr/dL, Htc %56, beyaz küre 6300/mm³, trombosit 97.000/mm³; periferik yaymada %4 çomak, %68 parçalı, %28 lenfosit ve toksik granülasyon mevcuttu. CRP: 71 mg/L, Na: 152 mEq/L, K+: 5.7 mEq/L, BUN:109 mg/dL, kreatinin 2.2 mg/dL, glukoz: 83 mg/dL, total bilirubin 11.5 mg/dL ve direkt bilirubin 2.4 mg/dl idi. Karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, kan gazı değerleri ve lomber ponksiyon sonuçları normal sınırlardaydı. Kraniyal ultrasonografisi (USG) normaldi; batın USG’de masif gaz distansiyonu ve ekokardiyografide patent foramen ovale saptandı.

Hastaya yatışında uygun sıvı-elektrolit tedavisi ile birlikte sefotaksim ve amikasin tedavisi başlandı, rektal irrigasyon ve nazogastrik drenaj uygulandı. Böbrek fonksiyonları 3. günde normal sınırlara geldi. Kolon grafisinde sol kolonda yer yer dolma defektleri ve splenik fleksura proksimalinde genişlik saptandı (Şekil 2). Barsak biyopsisi HH ile uyumlu geldi. Göz bulguları normal olan hastanın otoakustik emisyon yöntemi (TEOAE) ile yapılan işitme testinde bilateral cevap alınamadı. Kromozom analizi 46XY idi. Bu bulgularla hastaya WS tanısı konuldu ve HH nedeniyle ileostomi yapılan hasta, “Fluorescent in situ hibridizasyon (FISH)” yöntemi ile mutasyon analizi yapılması planlanarak kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Ancak kontrole gelmeyen hastanın ailesinden telefonla bilinmeyen bir nedenle 48 günlükken evde kaybedildiği öğrenildi.

Tartışma

WS ilk kez 1951'de tanımlanmış olup bugüne kadar yaklaşık 1000 olgu bildirilmiştir.² Klinik ve genetik heterojenite ile karakterize bir hastalık olup kısa palpebral fissür ile birlikte medial kantusun laterale yer değiştirmesi, geniş ve yüksek nazal köprü, düşük kulak, gür kirpikler, hipopigmente deri lezyonları, parsiyel albinizm, saç ön bölgesinde beyazlık, sağırılık; daha nadir olarak yuvarlak burun, yarı damak ve dudak, kardiyak anomali (VSD), özafagial ve anal atrezi, nöral tüp kapanma defektleri, skolyoz, üreterde dilatasyon, psikomotor ve mental retardasyon görülebilir.²⁻⁴ Kalıtsal konjenital sağırılıkların sık bir sebebi olan WS, konjenital sağırılığı olan çocukların %1.4'ünde saptanmıştır.² Parsiyel albinizm sıklıkla ön saç bölgesinde beyazlık ve/veya iriste izokromi ile birlikte görülür. Buna rağmen iriste heterokromi, deride vitiligo alanları, ön saç bölgesinde beyazlıktan ziyade yama tarzında beyaz saç ve/veya retinada benekli periferik pigmentasyon şeklinde de görülebilir.² Hastamızda göz bulguları yoktu; ancak kaş, kirpik ve frontal saç bölgesinde beyazlık mevcuttu.

WS'nun dört klinik tipi vardır: WS tip 1'de, konjenital sensorinöronal işitme kaybı, iriste heterokromi, saç ön bölgesinde beyazlaşma ve yama tarzında hipopigmentasyon görülebilir. Bu tipte PAX3 gen mutasyonu tanımlanmıştır. Tip 2, medial kantusta laterale yer değiştirmenin olmamasıyla tip 1'den ayrılır, bunlarda mikrofthalmi geninde (MITF) mutasyon saptanmıştır. Tip 3 (Klein-Waardenburg sendromu) daha nadir görülür ve tip 1'e ek olarak mikrosefali, mental retardasyon, sindaktili, iskelet ve kas anomalileri ile kendini gösterir; bunlarda da PAX3 geninde mutasyon saptanabilir.⁵

WS'na HH'nin de eşlik ettiği ve Waardenburg-Shah sendromu, HH tip 2 veya WS tip 4 olarak bilinen sendrom ilk kez Shah tarafından tanımlanmıştır.⁶ HH, enterik sinir pleksusunda ganglion hücrelerinin yokluğuyla karakterize bir hastalıktır. Baryumlu grafi ile tanı konulamaz, kesin tanı barsak biyopsisi ile konulur.⁷ WS ve HH ön nöral krest hücrelerinin enterik sinir sistemine veya deri ve kraniyofasiyal alana migrasyon ve/veya agregasyonundaki bozukluktan kaynakla-

nır.^{3,8} Genetik geçiş komplekstir çünkü birçok gen- de mutasyon saptanmıştır.⁹ Shah ve ark. 1981'de, 5 ailede 12 infantta (7 erkek, 5 kız) beyaz saç ve beyaz kaş ve kirpikler ile total intestinal agangliozis tanımlamış ve bu hastaların tümü HH nedeniyle opere olduktan 3-38 gün sonra, ileostomi fonksiyon bozukluğu nedeniyle kaybedilmiş.⁶

Sağırılık WS'nun önemli bulgularındandır; defekt korti organında, spiral ganglion ve sinirlerde atrofik değişikliklerle birlikte olabilir. Sağırılık WS tip 1'in %25'inde ve WS tip 2'nin %50'sinde görülür.² Cheng ve ark. HH olan hastaların %77'sinde işitme testinde bozukluk saptamışlardır.¹⁰ Waardenburg-Shah sendromunda diğer tiplerde saptanan sağırılık görülmeyebilir.⁷

WS tanısı için 4 major kriterden en az iki tanesi (sensorinöronal konjenital sağırılık, saçta hipopigmentasyon, iriste pigment anomalisi, medial kantusun laterale yer değiştirmesi) veya bir majör ve 5 minör kriterden iki tanesi (konjenital lökoderma, gür kaşlar, geniş-yüksek burun kökü, burun kanadı hipoplazisi ve saçta erken beyazlaşma) olmalıdır.¹¹ Tip 1, 2 ve tip 3 otozomal dominant geçişlidir.⁵ Waardenburg-Shah sendromu (tip 4) genellikle otozomal resesif kalıtılır ve EDN-3 ile EDNRB geninde homozigot mutasyonlar tanımlanmıştır.¹² Değişik genetik lokuslardaki heterozigot mutasyonlar (SOX-10 geni) komplet Waardenburg-Shah sendromuna yol açabilir.^{7,9} Waardenburg-Shah sendromunda kromozom analizi sonucu normal olabilir.³ Hastamızda kromozom analizi 46XY olarak saptandı. Ancak, kaybedilmesi nedeniyle mutasyon analizi yapılamadı.

Hastamızda 4 gündür mekonyum pasajının olmaması nedeniyle HH düşünüldü ve tanı biyopsi ile kanıtlandı. Sağırılık, saçta hipopigmentasyon ve HH varlığı ile hastaya Waardenburg-Shah sendromu tanısı kondu. FISH yöntemiyle kromozom analizi ve "Brainstem auditory evoked potentials (BAEP)" planlandı, ancak kolostomi sonrası evde bilinmeyen bir nedenle kaybedildiği için bu tetkikler yapılamadı. Bu hastalarda mortalitenin en önemli nedeni fonksiyon göremeyen ileostomi ve nozokomiyal sepsis olarak bildirilmektedir.^{4,6,13} Hastamızda ileostomi fonksiyon bozukluğu ve sonrasında gelişen sepsis ölüm nede-

ni olabilir; ancak aileden açıklayıcı bilgi alınmadığı ve otopsi yapılamadığı için ölüm nedeni kesin olarak öğrenilemedi.

Yenidoğan döneminde özellikle kaş, kirpik ve saçta hipopigmentasyon varlığında WS akla gelmeli, işitme testi yapılmalı ve HH'de araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Darmstadt GL. Hypopigmented lesions. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000. p.1985-8.
2. Jones KL. Waardenburg syndrome, types I and II. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5th ed. 1997. p.248-9.
3. Bonnet JP, Till M, Edery P, Attie T, Lyonnet S. Waardenburg-Hirschsprung disease in two sisters: A possible clue to the genetics of this association? Eur J Pediatr Surg 1996;6:245-8.
4. Artürk E, Tosyalı N, Artürk N. A case Waardenburg syndrome and aganglionosis. Turk J Pediatr 1993;35:177-80.
5. Lalwani AK, Mhatre AN, Agustin TBS, Wilcox ER. Genotype-phenotype correlations in type 1 Waardenburg syndrome. Laryngoscope 1996;106:895-902.
6. Shah KN, Dalal SJ, Desai MP, Sheth PN, Jashi NC, Ambani LM. White forelock, pigmentary disorder of irides, and long segment Hirschsprung disease: Possible variant of Waardenburg syndrome. J Pediatr 1981;99:432-5.
7. Shim WK, Derieg M, Powell BR, Hsia YE. Near-total intestinal aganglionosis in the Waardenburg-Shah syndrome. J Pediatr Surg 1999;34:1853-55.
8. Inoue K, Shilo K, Boerkoel CF, et al. Congenital hypomyelinating neuropathy, central dysmyelination, and Waardenburg-Hirschsprung disease: Phenotypes linked by SOX10 mutation. Ann Neurol 2002;52:836-42.
9. Sham MH, Lui VCH, Fu M, Chen B, Tam PK. SOX10 is abnormally expressed in aganglionic bowel of Hirschsprung's disease infants. Gut 2001;49:220-6.
10. Cheng W, Au DKK, Knowles CH, Anand P, Tam PK. Hirschsprung's disease: A more generalised neuropathy? J Pediatr Surg 2001;36:296-300.
11. Farrer LA, Grungfast KM. Waardenburg's syndrome type I is caused by defects at multiple loci, one of which is near ALPP on chromosome 2. Am J Hum Genet 1992;50:902-13.
12. Edery P, Attie T, Amiel J, et al. Mutation of the endothelin-3 gene in the Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome). Nat Genet 1996;12:442-4.
13. Farndon FA, Bianchi A. Waardenburg syndrome associated with total aganglionosis. Arch Dis Child 1983; 58:932-3.