

Waardenburg Sendromu (Dört Olgu Nedeniyle)

Muhlis Bal, Güler Berkiten, İlhan Topaloğlu, Onur Büyükkoc

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. KBB Kliniği

ÖZET

Waardenburg Sendromu (WS) konjenital sensorinöral işitme kaybı ve çeşitli fenotipik özellikleri olan otozomal dominant geçişli herediter bir hastalıktır. Bu çalışmamızda işitme kaybı olan ve Waardenburg Sendromu tanısı konan 4 olgu sunuldu. Bilateral işitme kaybı, saç ve iriste pigmentasyon bozukluğu olgularımızın tümünde mevcut olup, ciltte lökoderma ise 1 olgumuzda tespit edildi. Olgularımızın diğer sistemik taramaları normaldi. Hastaların yaşam kalitesini arttırmak için işitme seviyeleri belirlenerek uygun işitme cihazları kullanmaları sağlandı.

Anahtar kelimeler: Waardenburg Sendromu, işitme azlığı, heterokromik iris, pigmentasyon bozukluğu

SUMMARY

Waardenburg Syndrome (Report of 4 Cases)

Waardenburg syndrome (WS) is a rare hereditary autosomal dominant disorder which is characterized by congenital neurosensorial hearing loss with various phenotypic features. In this study, we described 4 patients with WS who had hearing loss. Bilateral hearing loss, hair and iris pigmentation disorder were presented in all patients, and leucoderma was detected in one patient. Other systemic examinations of the patients revealed no pathological findings. To improve the quality of life, appropriate hearing aids was recommended by measuring hearing levels.

Key words: Waardenburg syndrome, hearing loss, iris heterochromia, pigmentation anomaly

GİRİŞ

Waardenburg Sendromu, 1947 yılında hastalığı ilk kez tarif eden Hollandalı oftalmolojist Petrus Johannes Waardenburg'a atfedilmiş parsiyel albinizm, beyaz perçem, bilateral konjenital sağırılık, interoküler alanların gelişimde anomaliler ve diğer gelişim anomalileri ile karakterize, her iki cinste eşit oranda görülen, insidansı 1/20000-1/40000 arasında değişen ender görülen otozomal dominant geçişli herediter bir hastalıktır^(1,2). Farklı klinik tablo ve penetrasyonlar nedeniyle tanı koymada güçlükler bulunmaktadır. Waardenburg Sendromlu bütün hastalarda, klinik belirtilerin hepsini taşımamalarından dolayı inkomplet formlar daha sık izlenmektedir. Dört tip Waardenburg Sendromu belirtilmiştir. İşitme kaybı çoğunlukla hastanın yaşamını etkileyen tek bulgu olup, insidansı % 9 ile % 62,5 arasında değişmektedir⁽³⁾. Bilateral nörosensörial işitme kaybı olan ve Waardenburg Sendromu tanısı konan 4 olgumuz hastalıkla ilgili bilgi-

lendirilip gerekli izinleri alınarak literatür verileri gözden geçirilerek sunuldu.

Olgu 1:

On sekiz yaşında erkek hasta, 2 yaş civarında ailesinin sesli uyarılara tepki vermemesi nedeniyle başvurduğu klinikte işitme kaybı olduğu tespit edilmiş. Heterokromik iris, işitme kaybı ve frontal bölgede beyaz perçem izlenen fenotipik bulgulardır (Resim 1). Ailede benzer yakınması olan başka birey mevcut değildi. Funduslar bilateral doğaldı. Hastanın otoskopik muayenesi normal olup, odyogramda her iki kulakta simetrik olarak derin sensorinöral işitme kaybı mevcuttu. Doksan, 100, 110 dB alternatif klik stimulus verilerek yapılan BERA'da her üç stimulus için de yanıt alınamadı. Temporal kemik bilgisayarlı tomografisi (BT) normal idi. Bu verilerle WS tip 2 tanısı konuldu. Erken tanı konması, hastanın 16 yıllık süreçte özel eğitim alması ve uygun işitme cihazlarının kullanımı ile hem çevre ile

Alındığı Tarih: 10.03.2011

Kabul Tarihi: 20.01.2012

Yazışma adresi: Dr. Muhlis Bal, Ortaklar Cad. Bahçeler Sok. Dülger Apt. No:1, D:7, Mecidiyeköy-Şişli-İstanbul

e-posta: muhlisbal@hotmail.com

olan iletişimi açısından hem de konuşma açısından büyük gelişme gösterdiği gözlemlendi.



Resim 1.

Olgu 2:

Otuz yaşında erkek hasta. İşitme kaybı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Oftalmolojik muayenede sol irisin kahverengi, sağ irisin safir mavisi olduğu ve üst lateralinde yama şeklinde mavi pigmentasyon olduğu izlendi (Resim 2). Fundus muayenesi doğaldı. Kısmi sinofris (iki kaşın orta hatta birleşmesi), saç ve sakalda erken grileşme ve her iki kolda konjenital lökoderma varlığı dışında diğer sistem muayeneleri normaldi (Resim 3). Otokopik muayenede patoloji izlenmedi. Odyogramda her iki kulakta derin sensorinöral işitme kaybı



Resim 3.



Resim 2.



Resim 4.



Resim 5.

saptandı. ABR testinde klik stimülasyonla 2-4 kHz'de bilateral 100 dB yanıtı alınmadı. Hastanın temporal kemik BT incelemesi normaldi. Soygeçmişinde bir özellik yoktu. Bu bulgularla hastaya WS tip 2 tanısı koyuldu.

Olgu 3:

Otuz iki yaşında erkek hasta işitme kaybı yakınması nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Fundus muayenesi doğal olan hastada, heterokromik iris saptandı. Doğuştan işitme kaybı olan hastanın otoskopik muayenesi doğal olup, odyolojik incelemesinde her iki kulakta simetrik ileri derecede sensorinöral işitme kaybı saptandı. Saçta ve sakalda erken grileşme, saçta beyaz perçem mevcuttu (Resim 4). Temporal kemik BT'de herhangi bir patolojiye rastlanmadı. ABR testinde klik stimülasyonla 2-4 kHz'de bilateral 100 dB yanıtı alınmadı. Soygeçmişinde benzer bulgulara sahip kimse yoktu. Heterokromik iris, odyogramda her iki kulakta derin sensorinöral işitme kaybı ile WS tip 2 olarak sınıflandırıldı.

Olgu 4:

Otuz altı yaşında erkek hasta işitme kaybı nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Otoskopik muayenesi doğal olup, doğuştan itibaren konuşamadığı ve duymadığı, özgeçmişinde de prenatal ve postnatal dönemde işitme kaybına neden olabilecek bir özellik olmadığı ailesinden öğrenildi. Odyolojik incelemesinde her iki kulakta simetrik, ileri derecede sensorinöral işitme kaybı, ABR testinde bilateral klik stimülasyonuna yanıt alınmadığı saptandı. Saç ve sakalda erken grileşme, saçta beyaz perçem, heterokromik iris mevcuttu (Resim 5). Fundus muayenesi doğaldı. Hastanın temporal kemik BT'sinde patolojik bir bulgu mevcut değildi. Bu verilerle WS tip 2 tanısı kondu.

TARTIŞMA

Waardenburg Sendromunda işitme azlığı ve pigmentasyon bozukluğu nedeni ile etkilenen alanda melanositlerin fiziksel yokluğu mevcuttur. Melanositler, stria vaskulariste, koklear endolenfin iyonik kompozisyonunu korumak için gereklidirler. Embriyoda melanositler nöral krestten otik kapsüle, buradan da stria vaskularis ve vestibüler duyu hücrelerin gelişeceği hedef epitele göç eder. Bu mekanizmadaki bozukluk nedeniyle stria vaskulariste melanosit bulunmaz. Melanositler olmazsa endokoklear işlev yerine getirilemez. Buna sekonder olarak Reissner membranı kollabe olur ve içkulak dejenerasyona maruz kalır. Tüm melanositler retina pigment epiteli hariç, embriyonal nöral krest orijinlidir. Nöral krest kraniofasial kemikler, ekstremite kasları ve enterik nöronları içeren birçok dokuya da katkıda bulunur ⁽¹⁾. Temporal kemik histopatolojik çalışmalarında melanositlerin kısmen ya da tamamen yokluğuna bağlı olarak corti organında, stria vaskulariste, vestibüler duyu organı ve sinirlerinde atrofiye kadar varan değişiklikler gösterilmiştir ⁽¹⁻⁴⁾. Bu durum Waardenburg Sendromunda görülen işitsel- pigmenter özelliklerin yanında diğer doku defektlerini de açıklar.

Klinik olarak sendromun dört tipi tanımlanmıştır. Waardenburg Sendromu tip 1 ile tip 2

çok sık görülür ve yüksek penetranslı otozomal dominant kalıtım özelliğine sahiptir ^(3,4). Waardenburg Sendromu tip 1 ve tip 3'te, distopia kantorum saptanır ve kromozom band 2q35'de PAX3 (paired box family transcription factor) geninde mutasyon varlığı gösterilmiştir ⁽⁵⁾. Waardenburg Sendromu tip 2, distopia kantorum olmaması ile ayırt edilir ve bazı ailelerde kromozom band 3p12.3-p14.1'de MITF (microphthalmia associated transcription factor) geninde mutasyonlar bulunmuştur. Klein-Waardenburg Sendromu (WS tip 3) ek olarak üst ekstremitelerin tutulması ile ortaya çıkar ve genellikle WS tip 1'in ciddi şeklidir ⁽⁶⁾. Shah-Waardenburg Sendromu (WS tip 4), otozomal resesif olarak geçer ve gelişimi ile ilgili üç gen sorumlu tutulmaktadır. Waardenburg Sendromu tip 4'te, WS tip 2'nin özelliklerine ek olarak Hirschsprung hastalığı bulunmaktadır ⁽⁴⁻⁶⁾.

Waardenburg Sendromu karşımıza işitsel sorunların yanında fenotipik özellikleri ile de çıkmaktadır. Bu fenotipik özellikler majör ve minör olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Tanı koymak için, major kriterlerin en az ikisi veya bir major, iki minör kriterin bulunması gereklidir ⁽⁷⁾. Çalışmamızda Waardenburg Sendromu tanısı, Olgu 1 için 3 major, Olgu 2 için 2 major 3 minör, Olgu 3 ve 4 için ise 3 major 1 minör kriter ile konuldu. Tüm olgularda major kriter olarak, ileri derecede NSİK, heterokromik iris, 3 olguda ise saçta beyaz perçem mevcuttu. Minör kriter olarak 3 olguda saçların erken beyazlaşması, 1 olguda sinofris ve kolda löko-

Tablo 1. Waardenburg konsorsiyumu tarafından önerilen tanı kriterleri ⁽⁷⁾.

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 erken grileşmesi (<30 yaş)
5. Ala nasi hipoplazis

dermi belirlendi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların fenotipik özellikleri.

Özellikler	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
İriste pigmenter değişiklik	+	+	+	+
Fundusta pigmenter değişiklikler	-	-	-	-
Saç hipopigmentasyonu	+	-	+	+
Distopia kantorum	-	-	-	-
Nörosensoryel işitme kaybı	+	+	+	+
Birinci dereceden akrabada WS varlığı	-	-	-	-
Konjenital Lökoderma	-	+	-	-
Sinofris	-	+	-	-
Saçlarda erken grileşme	-	+	+	+
WS Tip	2	2	2	2

Distopia kantorum Waardenburg Sendromunun sınıflandırılmasında önemlidir ve objektif kriterlere göre belirlenmelidir. İç kantusların laterale dönmesi olan telekantus terimi distopia kantorum ile eşanlamlıdır. W indeksine göre değerlendirilir. W indeksi 2.07'yi üzerinde ise distopiyi gösterir. Hipertelorizm orbitalar arası mesafenin uzaması olup, tek başına Waardenburg Sendromunun belirtisi değildir ⁽⁴⁾.

Waardenburg Sendromunda tanısız değeri olan radyolojik bulgu yoktur. Olguların bazılarında Mondini deformitesine benzer bulgular bildirilmiştir. Koklear hipoplazi, posterior semisirküler kanalın yokluğu, hipoplastik superior semisirküler kanal ve lateral semisirküler kanal, vestibülde şekil bozukluğu ve oval pencere yokluğu da bildirilen bulgulardandı ⁽⁸⁾. Olgularımızda temporal kemik BT'de patolojik bir bulguya rastlamadık.

Waardenburg Sendromunda sanıldığı gibi aksine çok yüksek oranda tam sağırılık görülmez. Hastaların ancak % 17'sinde işitme ileri seviyede etkilenmiştir ^(9,10). İşitme azlığı tek ya da çift taraflı, hafiften ileri dereceye kadar değişebilen, simetrik ya da asimetric olabilir. Sensorinöral ve genellikle de ilerleyici olmayan tiptedir. WS Tip I'de olguların % 35-75'inde WS Tip II'de ise % 55-90'ında işitme kaybı vardır ⁽¹⁰⁾. WS Tip II'de işitme kaybı daha sık ve genellikle iki taraflı ve simetrik ^(11,12). Bu makalede

sunulan olgularda işitme ileri seviyelerde ve simetrik etkilenmişti.

Waardenburg Sendromunun klinik olarak önemi, çoğu zaman hastanın yaşamını etkileyen tek bulgunun işitme azlığı oluşudur. Genetik geçişli işitme kayıplarında işitmenin rehabilitasyonu ön plandadır ⁽¹⁴⁾. Waardenburg Sendromu da işitme kaybı derecesinin çok değişken olması nedeniyle hastaların hepsinde işitmenin rehabilite edilmesi gerekemeyebilir. Öncelikle hastanın işitmesinin seviyesi belirlenmelidir. Olabildiğince erken tanı konmalı ve hastanın yaşamını olumsuz etkilemesine izin verilmemelidir ^(12,13).

Olgularımızın 1'i erken tanı sayesinde işitme engelliler okulunda okuyup, özel eğitim alma sonucu işitme cihazı ile başarılı bir şekilde iletişim kuran bir birey haline gelmiştir. İki olgumuz uzun süredir yalnızca işitme cihazı kullanmakta olup, iletişim kurabilirken, 1 olgumuz ise hiç rehabilite edilmediğinden dudak okumayla iletişim kurmaya çalışıyordu. Hasta ve yakınlarına hastalık ve hastalığın genetik davranışıyla ilgili bilgi verilerek hastalar takibe alındı.

SONUÇ

Konjenital işitme kaybı olan çocuklarda WS akılda tutulmalı, işitme kaybının erken dönemde rehabilite edilmesinin önemi unutulmamalıdır. Etkilenmesi olası diğer aile bireylerinin tespit edilmesi ve daha sonra doğacak çocuklar için ailenin bilgilendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Steel KP, Barkway C. Another role for melanocytes: their importance for normal stria vascularis development in the mammalian inner ear. *Development* 1989;107:453-463. PMID:2612372
2. Read AP. Waardenburg syndrome. In: Kitamura K, Steel KP (Editors). *Genetics in Otorhinolaryngology*. Basel: Karger, 2000: 32-38. <http://dx.doi.org/10.1159/000059069>
3. Jones KL. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th Edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1997: 248-249.
4. Bist J, Adhikari P, Sharma AK. Waardenburg syndrome. *Clin Exp Optom* 2011;94:240-2. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1444-0938.2010.00533.x> PMID:21352370
5. 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;3:195-253. PMID:14902764 PMID:1716407
6. Black FO, Pesznecker SC, Allen K, Gianna C. A vestibular phenotype for Waardenburg Syndrome? *Otol Neurotol* 2001;22:188-194. <http://dx.doi.org/10.1097/00129492-200103000-00012>
7. Konno P, Silm H. Waardenburg syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:330-3. PMID:11730045
8. Oysu C, Oysu A, Aslan I, Tinaz M. Temporal bone imaging findings in Waardenburg's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:215-221. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876\(01\)00443-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876(01)00443-8)
9. Merchant SN, McKenna AM, Baldwin CT, Milunsky A, Nadol JB. Otopathology in a case of type I Waardenburg's syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:875-882. PMID:11558766
10. Jutras B, Russell LJ, Hurteau AM, Chapdelaine M. Auditory neuropathy in siblings with Waardenburg's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:1133-1142. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876\(03\)00200-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876(03)00200-3)
11. Tosun F, Kertmen M, Yetişer S, Satar B, Özkaptan Y. Waardenburg sendromu: klinik sınıflama ve üç farklı olgu sunumu. *Kulak Burun Bogaz Klinikleri* 2000;2:37-40.
12. Oysu C, Oysu A, Aslan I, Tinaz M. Audiometric manifestations of Waardenburg's syndrome. *Ear Nose Throat J* 2000;79:704-709. PMID:11011489
13. Mumbuç S, Kanlıkama M, Kervancıoğlu R, Dişkırı I. Waardenburg sendromu. *Kulak Burun Bogaz İhtisas Dergisi* 1998;10:141-144.
14. Onur T, Apaydın F. Çocukluk çağı genetik sensorinöral işitme kayıpları. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi* 2002;9:99-105. PMID:12122638