

**COLECCIÓN
DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA**

FOLLETO # 8

SINDROME DE WAARDENBURG

Autoras:

María Claudia Lattig., Biol, MSc

Martalucía Tamayo F, MD,MSc

Editora de la Colección:
Martalucía Tamayo Fernández
Medica Genetista

Septiembre de 1999

¿QUÉ ES EL SÍNDROME DE WAARDENBURG?

Es una enfermedad genética, que lleva el nombre del médico que la descubrió originalmente. El Síndrome fue descrito por el oftalmólogo holandés Petrus Waardenburg en 1948 y desde entonces se ha encontrado en casi todos los grupos étnicos y raciales¹. Este Síndrome está caracterizado por distopia cantorum (desplazamiento lateral del canto interno ocular, lo que significa distancia aumentada entre los dos ojos), sordera o hipoacusia neurosensorial, anormalidades en la pigmentación de la piel y el cabello (como canas de inicio temprano -antes de los 25 años de edad-, o un mechón blanco de pelo llamado poliosis) y alteraciones en la pigmentación de los ojos (un ojo azul y otro café, una parte de un ojo café y la otra azul, o un iris azul intenso).

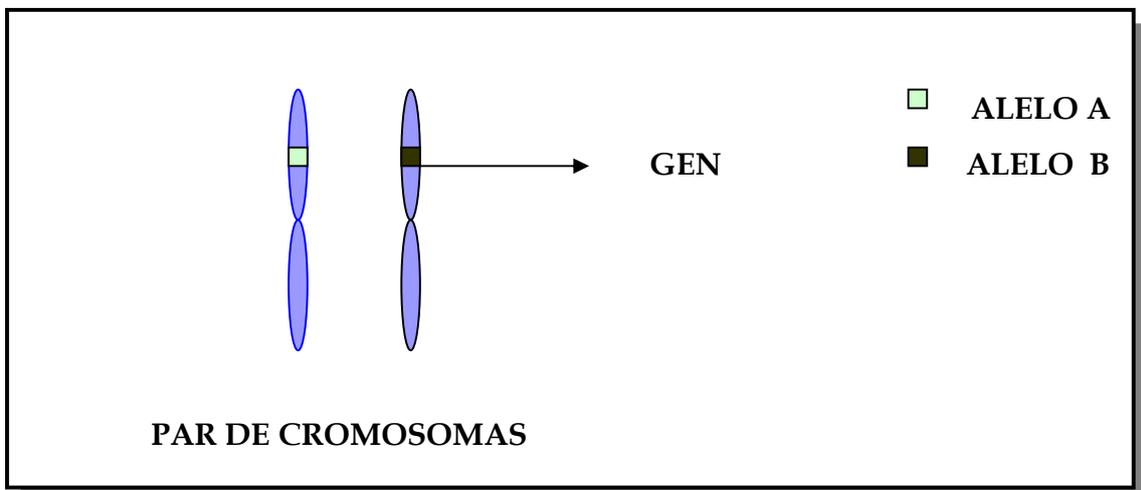
El Síndrome de Waardenburg es un desorden genético que se hereda en forma autosómica dominante. Esto quiere decir que quien tenga el gen lo manifestará sin excepción y lo transmitirá a su descendencia con una probabilidad del 50% en cada embarazo. Por consiguiente, la enfermedad suele observarse en todas las generaciones, aunque no necesariamente igual en todas las personas. Aclaremos que el síndrome presenta varios tipos clínicos de expresión, dado que la enfermedad se caracteriza por ser clínica y genéticamente heterogénea, debido precisamente a que el gen causal se expresa de manera muy variable. Esto explica porque algunos individuos de la familia sólo manifiestan las canas prematuras o una leve hipopigmentación en la piel, mientras que otros pueden manifestar la sordera, la heterocromía del iris o incluso, el síndrome completo.²

Siendo una entidad de genética y hereditaria, conviene que revisemos algunos conceptos básicos que nos permitan entender las características del síndrome.

CONCEPTOS BASICOS DE GENETICA

De una manera simplista, el “gen” podría ser definido como una porción de DNA de diversa longitud, que codifica para la síntesis de una determinada cadena polipeptídica o para producir una determinada proteína. Los genes están localizados linealmente en los cromosomas y se denomina “locus” (o “loci” en plural), al sitio específico que el gen ocupa en cada cromosoma. Ahora bien, todo ser humano tiene dos copias de cada cromosoma, pues recibe una copia del padre y otra de la madre para completar 23 pares; cada copia recibe el nombre de alelo. Lo anterior significa que cada ser humano, en realidad tiene dos loci (sitios) para los dos alelos (copias) que codifican para cada característica, tanto para el alelo paterno como para el alelo materno. [Véase figura 1].

Figura 1



Por otra parte, se ha definido “*genotipo*” a la constitución genética de un individuo, mientras que la manifestación de esos genes es denominada “*fenotipo*”. Dicho fenotipo puede ser una característica bioquímica, fisiológica, o bien ser un rasgo físico específico. Así pues, todo fenotipo siempre es el resultado de la expresión de los genes (del genotipo).

Finalmente, existen tres conceptos básicos en genética que deben entenderse perfectamente para comprender mejor los mecanismos de herencia. Estos son:

a) Homocigosidad Vs Heterocigosidad.

Se dice que un individuo es "*homocigoto*", cuando tiene el mismo alelo en ambos loci; es decir, presenta las dos copias del mismo gen tanto en el cromosoma paterno como en el materno. Por el contrario, sí tiene dos alelos distintos, entonces es un "*heterocigoto*".

b) Dominancia Vs Recesividad.

Si una característica se manifiesta solamente cuando los genes están en estado homocigoto (es decir, cuando se tienen las dos copias mutadas del mismo gen), se habla entonces de "*recesividad*". Pero sí la característica o enfermedad se manifiesta estando el gen en estado heterocigoto (es decir, teniendo una sola copia del gen mutado), se habla entonces de "*dominancia*".

c) Autosómico Vs Ligado al sexo.

Cuando el gen heredado se encuentra localizado en un cromosoma autosómico, entonces se habla de herencia "*autosómica*"; mientras que si está localizado en uno de los cromosomas sexuales, se conoce como herencia "*ligada al sexo*"; la cual puede ser ligada a X o ligada a Y. En genética humana se habla más de la herencia ligada a X, simplemente porque la herencia ligada a "Y" no es muy comúnmente observada.

EL ARBOL GENEALÓGICO Y LA HISTORIA GENÉTICA FAMILIAR

El análisis familiar es un punto clave en la determinación del modo de transmisión de una enfermedad hereditaria. Para iniciar el análisis de un árbol genealógico, el diagnóstico en cada miembro de la familia es sumamente importante. En primer lugar, siempre deben analizarse las siguientes consideraciones:

- a) Saber de qué enfermedad se trata exactamente.
- b) Cuántas personas hay afectadas en la familia.
- c) Si todos tienen la misma enfermedad, o se trata de enfermedades distintas en la familia.
- d) Si es posible identificarse una etiología externa específica pre o peri-natal.
- e) Si todos los individuos catalogados como “afectados” lo están de la misma manera, o por el contrario, hay diferencias en el grado de afección entre los miembros de la familia.
- f) A qué edad apareció el problema en cada uno de los afectados.
- g) Si las personas catalogadas como “no afectadas”, realmente carecen de toda manifestación clínica.
- h) Finalmente, en caso de encontrarse alteraciones diferentes en otros miembros de la familia, determinar si están formando parte de la misma enfermedad.

Una vez estudiados estos puntos, el análisis genético es importante para determinar si realmente se trata de una enfermedad genética o no, si hay consanguinidad entre los padres del afectado, si se está transmitiendo en forma dominante o recesiva y una vez identificado el mecanismo de herencia, cuál es la probabilidad de que se repita la enfermedad en futuros embarazos o en la descendencia del afectado.

LOS MECANISMOS DE HERENCIA

a) Herencia autosómica dominante

La principal característica de este tipo de herencia es que se manifiesta con una sola copia del gen enfermo, sin importar si es hombre o mujer. Casi siempre, quien tiene el gen, obligatoriamente lo manifiesta y quien no posee el gen no lo manifiesta y no lo transmite. [Figura 2]. Todo niño enfermo tiene uno de sus padres igualmente afectado; con excepción de los casos en que se deba a una mutación nueva del gen (es decir, que el gen apareció por primera vez en ese niño y no fue heredado de sus padres).

En la figura 2 se muestra cómo un padre con un gen “dominante”, tiene un 50% de riesgo de darle el gen a sus hijos y un 50% de opciones de que no lo reciban. En el ejemplo, “n” representa un gen normal y “D” uno alterado. Por lo tanto, la combinación “nn” representa un hijo normal, mientras que “Dn” representa un hijo que estará afectado.

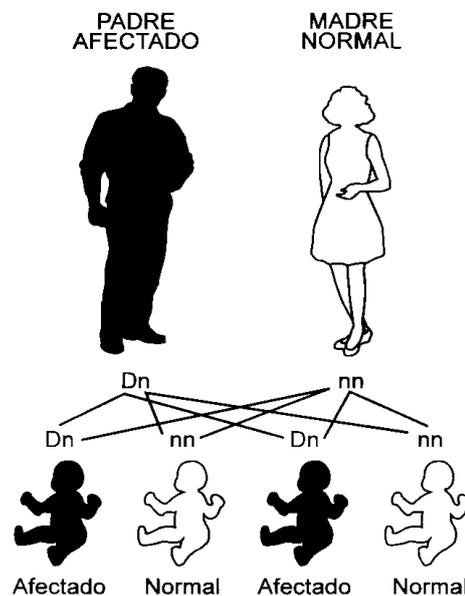


FIGURA 2. Herencia Autosómica Dominante.

Como ya explicamos, los genes no siempre se manifiestan igual en todas las personas y puede suceder que unas veces la severidad de los síntomas sea

distinta entre hermanos o entre personas de diferente familia. Esto hace que sea muy importante que el genetista examine cuidadosamente a todos los hermanos y padres del enfermo.

b) Herencia autosómica recesiva

En esta clase de herencia la enfermedad sólo se manifiesta cuando el individuo presenta las dos copias alteradas del mismo gen, provenientes de cada progenitor; es decir, posee el gen mutado en "dosis doble". Ambos padres son sanos pero portadores del gen alterado. Con frecuencia se observan otros hermanos afectados y sólo se ve comprometida una misma generación en cada familia. Si ambos padres tienen un gen anormal, el riesgo de tener hijos enfermos es del 25% en cada embarazo (1 en 4), un 50% de que sean portadores de una copia del gen, pero sanos, y un 25% de que reciban sólo genes normales.

En la figura 3 se muestra la distribución de estos genes pasando de padres a hijos. "N" es el gen normal y "r" el anormal. El hijo "rr" estará afectado, el "Nr" será portador sano y el "NN" no tendrá ninguna copia del gen y será también sano. Por consiguiente, una persona afectada generalmente tendrá hijos sanos, aunque portadores; a menos que su unión se realice con una persona portadora u afectada de la misma enfermedad que él presenta.

Como algunos genes para entidades autosómicas recesivas son relativamente raros en la población general, no es infrecuente en esos casos observar consanguinidad entre los padres de un afectado, debido a que siempre es mucho más probable encontrar dentro de la propia familia otro individuo que presente el mismo gen anormal que uno tenga.

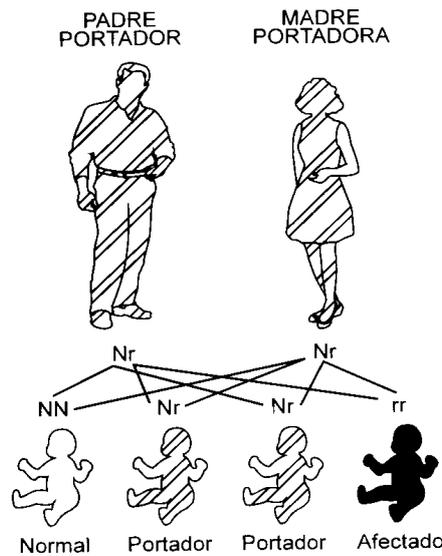


FIGURA 3. Herencia Autosómica Recesiva.

Finalmente, conviene mencionar que no toda pareja afectada de la misma enfermedad necesariamente tendrá hijos enfermos, como puede ser el caso de algunas "retinitis pigmentosas" o de algunas "sorderas neurosensoriales aisladas". En estas enfermedades existen diferentes subtipos genéticos y cada entidad posee más de un gen causal y diferentes mecanismos de herencia.

c) Herencia recesiva ligada a X

El varón normal tiene un cromosoma X y otro Y (46XY), mientras que la mujer tiene dos cromosomas X (46XX). Si la mujer posee un gen anormal en uno de los cromosomas X, éste no se manifiesta pero ella se convierte en una portadora-sana. Por el contrario, si es el varón quien tiene un gen anormal en su cromosoma X, este automáticamente se manifestará y será afectado. Un padre afectado, pasará el gen a todas sus hijas mujeres, las que serán portadoras sanas, pero jamás le transmitirá la enfermedad a sus hijos varones. Por el contrario, la mujer portadora del gen lo transmite al 50% de sus hijas mujeres (1 de 2), las que serán también portadoras y al 50% de sus hijos varones (1 de 2), los que serán obligatoriamente enfermos.

En la figura 4 se muestra la distribución de estos genes, en donde X' es un gen anormal, y "X" o "Y" son normales. Lo más notorio de esta herencia, es que afecta en mayor proporción a hombres que a mujeres. El gen nunca es transmitido de varón a varón y siempre a través de mujeres portadoras. La mujer sólo manifiesta la enfermedad cuando tiene el gen en dosis doble.

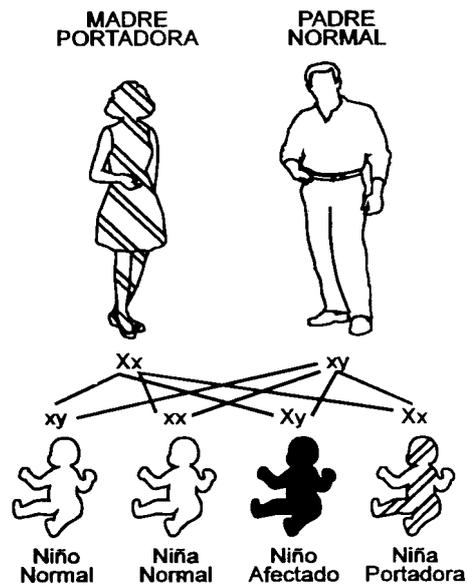


FIGURA 4. Herencia Recesiva Ligada a X

¿CÓMO SE HEREDA EL SINDROME DE WAARDENBURG?

El mecanismo de herencia es el AUTOSOMICO DOMINANTE. Veamos sus características:

Figura 5

SEGREGACIÓN DE UN RASGO AUTOSÓMICO DOMINANTE

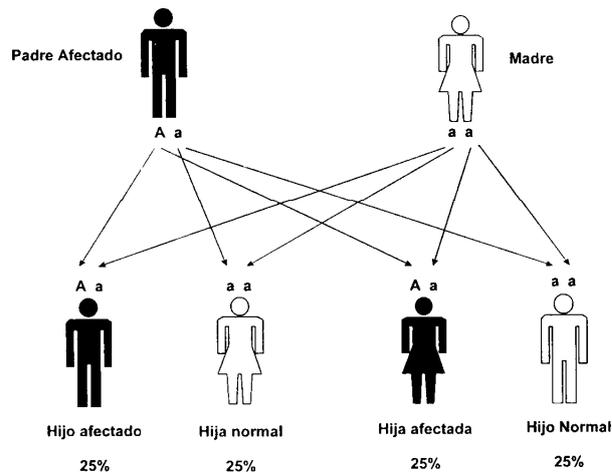
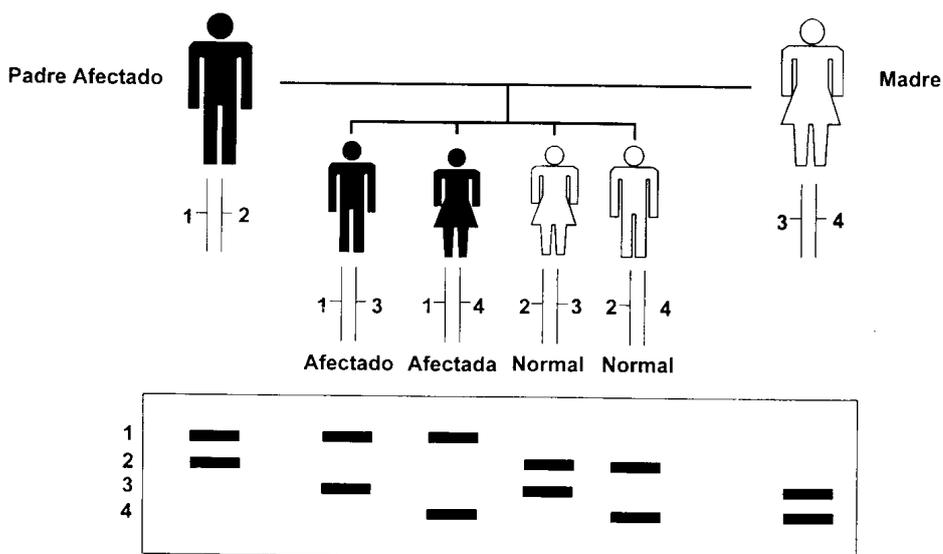


FIGURA 6

ANÁLISIS DE LIGAMIENTO EN PATOLOGÍAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES



CARACTERISTICAS GENERALES DEL SINDROME DE WAARDENBURG

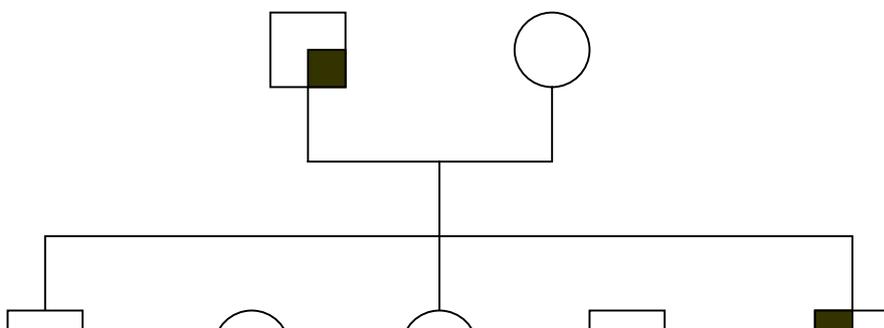
Ya dijimos que el síndrome se caracteriza porque las diferentes manifestaciones de la enfermedad se pueden presentar juntas en una misma persona, o en diferentes personas de la misma familia.

- **¿Cómo sería el ejemplo clásico de una familia afectada?**

En la figura 7 se puede observar un ejemplo típico de una familia con Síndrome de Waardenburg. Las generaciones están marcadas con los números romanos I, II, III y IV, desde la primera hasta la cuarta en su orden descendente. El individuo I.1 presentó canas prematuras (desde los 15 años) y su esposa I.2 es sana. De sus tres hijos, el mayor [II.1] tiene un mechón blanco de pelo (poliosis) y su hija [III.1] presenta el Síndrome de Waardenburg completo. Por otro lado, la hija del medio [II.2] no tiene ningún rasgo de la enfermedad y su hijo [III.3] tampoco. El hijo menor [II.3] posee canas prematuras y heterocromía del iris (un ojo azul y el otro café).

La simbología utilizada en el diagrama de ese árbol genealógico [Figura 7], es la siguiente:

■	■	Canas prematuras
◻	◯	Poliosis
◻	◯	Heterocromía del iris
■	●	Síndrome de Waardenburg completo



Ya hablamos del aumento de la distancia interocular, la que se determina mediante la medición de las distancias entre los ángulos externos, los ángulos internos de los ojos y la distancia entre las pupilas.

Estas medidas se relacionan mediante una fórmula matemática que determina el llamado “*Índice de Waardenburg (WI)*”. Debe tenerse en cuenta que un índice WI igual o mayor a 2.07 es clasificado como WS1 y el índice WI menor o igual a 1.87 es clasificado como WS2.³ . Como puede observarse hay un rango entre 1.88 y 2.06 que no puede ser determinado si es tipo 1 o tipo 2, por encontrarse entre los límites demarcados para cada tipo del síndrome. En nuestro medio lo que hemos decidido hacer es que si un individuo presenta un índice menor de 2.07 debe ser clasificada tentativamente como tipo 2, hasta que no se demuestre lo contrario. Por el contrario, cualquier persona con un índice de 2.07 para arriba, es definitivamente tipo 1.

- **Pero detallemos más la información sobre el índice de Waardenburg**

INDICE DE WAARDENBURG (WI) ->

Un análisis realizado por da-Silva y cols en 1993 reveló que la distopia cantorum (desplazamiento lateral del canto interno del ojo) es un excelente parámetro discriminativo entre los diferentes tipos de Síndrome de Waardenburg. Ya dijimos que el Síndrome de Waardenburg tipo 1 se diferencia clínicamente del tipo 2 por la presencia de distopia cantorum en WS1⁴. El Consorcio del Síndrome de Waardenburg recomendó utilizar el Índice de Waardenburg (WI) tomado de medidas oculares, como medida discriminativa para la distopia cantorum. Las medidas de la distancia intercantal interna (A), distancia interpupilar (B) y distancia intercantal externa (C), tomadas en milímetros, son incorporadas dentro de la ecuación para el WI, la cual fue derivada de análisis de A-C en individuos normales y distopicos [Figura 8]. Recordemos el axioma: Si el WI es < 1.87 se considera la ausencia de distopia cantorum en el individuo. Si por el contrario, el WS es > 2.07 , se considera la presencia de dicha distopia.⁵

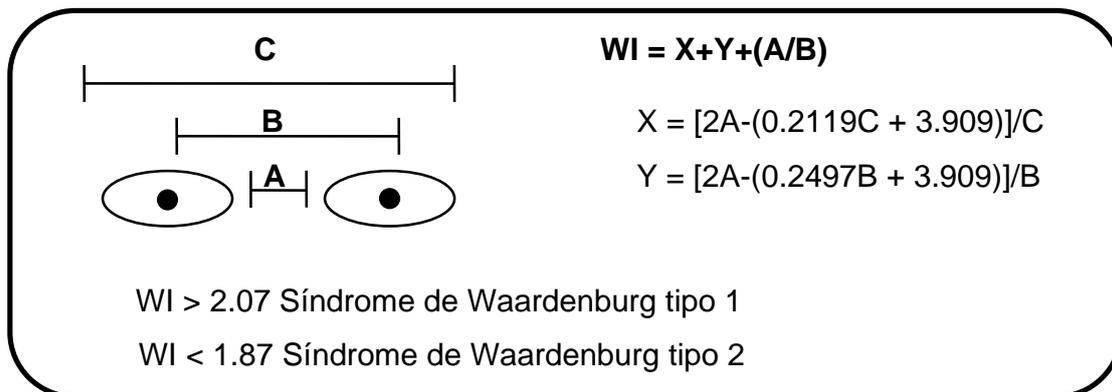


Figura 8. **Análisis de distopia cantorum basado en medidas oculares.**

- **¿Sólo hay estos dos tipos de WS?**

No, aunque los tipo 1 y 2 son los más frecuentemente observados. Se ha descrito un *tipo 3* o *Síndrome Klein Waardenburg*, el que es similar al tipo 1 pero asociado a anomalías de los miembros superiores, microcefalia y retardo mental. El Síndrome de Waardenburg *tipo 4* o *Waardenburg-Shah*, es un raro desorden que asocia la enfermedad de Hirshsprung (defecto congénito o de nacimiento del intestino grueso también llamado megacolon agangliónico).

- **¿Pero cómo se determina el diagnóstico en cada caso?**

El diagnóstico de Síndrome de Waardenburg tipo 1 y tipo 2, fue establecido por los criterios de Farrer y cols en 1992 y de Liu y cols en el año de 1995^{6,7}. La tabla 1, derivada de un consenso general del Consorcio Internacional para el Estudio del Síndrome de Waardenburg, muestra los criterios primarios de WS tipo 1 y WS tipo 2. El individuo debe cumplir por lo menos, con dos de estos criterios para ser diagnosticado como afectado de WS.

Tabla 1: Criterios de diagnóstico para WS tipo 1 y tipo 2.

WS tipo 1	WS tipo 2
1. Sordera neurosensorial congénita	2. Sordera neurosensorial congénita
2. Anormalidades en la pigmentación del iris. <ul style="list-style-type: none"> • Heterocromia del iris completa: ojos de diferente color. • Heterocromia segmental: un ojo de dos colores diferentes • Iris azul intenso 	3. Anormalidades en la pigmentación del iris <ul style="list-style-type: none"> • Heterocromia del iris completa: ojos de diferente color. • Heterocromia segmental: un ojo de dos colores diferentes • Iris azul intenso
4. Hipopigmentación del cabello <ul style="list-style-type: none"> • Blanco en cejas y pestañas • Mechón blanco (poliosis). • Canas prematuras: antes de los 30 años. 	5. Hipopigmentación del cabello <ul style="list-style-type: none"> • Blanco en cejas y pestañas • Mechón blanco (poliosis). • Canas prematuras: antes de los 30 años
4. Pariente de primer o segundo grado diagnosticado con dos o más criterios del 1-3.	4. Pariente de primer o segundo grado diagnosticado con dos o más criterios del 1-3.
5. Distopia cantorum: desplazamiento lateral del canto interno.	

Tomado del Consorcio Internacional del Síndrome de Waardenburg.

- **¿Todos los tipos de WS se heredan igual?**

Como ya explicamos, el Síndrome de Waardenburg tipo 1 y 2 muestran un patrón de herencia autosómico dominante, con una expresividad variable. Fraser estimó que 1 en 10.000 personas en la población general, tienen el gen que causa este Síndrome⁸. Esto querría decir que el síndrome no es tan infrecuente en la población general.

El Síndrome de Waardenburg *tipo 3* (Klein-Waardenburg) viene a ser la forma homocigota de WS tipo 1 (dos copias iguales de la misma mutación). Por el contrario, al Síndrome de Waardenburg *tipo 4* se le ha descrito un mecanismo de herencia autosómico recesivo y se caracteriza por ser poco frecuente. [Estas dos últimas formas son las menos frecuentes en todas las poblaciones estudiadas hasta el momento en el mundo entero].

- **¿Cuál es la frecuencia en población sorda?**

Se ha reportado que el WS suele observarse en el 2.5 a 5% de la población sorda. En Colombia no tenemos datos exactos, pero el estudio de Tamayo y colaboradores de 1991⁹ parece demostrar que en un primer análisis de 17 ciudades y 20 institutos en el país, el WS podría corresponder al 5% de la población sorda adscrita a instituciones en el país. Sin embargo, consideramos preciso revisar este aspecto y revalorar los institutos de sordos en todo el territorio nacional, pues no tenemos diagnósticos confirmados y definitivos en todos los casos del primer estudio de 1991.

- **¿De qué sirve clasificar al paciente en algún tipo de WS?**

Cada individuo en quien se sospecha la enfermedad, es importante clasificarlo de manera exacta en el tipo de WS que presenta. En primer lugar, porque la sintomatología entre los diferentes tipos es distinta y cada persona debe recibir el diagnóstico correcto. En segundo lugar, porque algunos tipos (como el 3 y el 4) presentan un mecanismo de herencia diferente y por lo mismo se manifiestan de diferente modo. Determinar el mecanismo de herencia operante en cada familia, es indispensable para hacer una adecuada asesoría genética. En tercer lugar, porque ya se han identificado diferentes genes causales de cada tipo descrito, lo que indica que cada uno de ellos se comporta como si fuera una enfermedad diferente.

- **¿Puede haber diferentes tipos de WS en una misma familia?**

No es lo usual. Generalmente se determina el mismo tipo de WS en la misma familia. Es decir, que si un individuo presenta el tipo 1, lo más probable es que otros parientes afectados presenten el mismo tipo. Igual sucede con el tipo 2, el 3 o el 4. Ya dijimos que cada tipo de la enfermedad corresponde a un gen mutado diferente; esto indica que no es probable que una misma familia presente más de un gen alterado, por lo que usualmente se encuentra la misma mutación en todos los afectados.

- **¿Los síntomas descritos son exclusivos del Síndrome de Waardenburg?**

Se han descrito varias clases de enfermedades parecidas, todas ellas alterando la coloración de piel, cabello y ojos. El Síndrome de Waardenburg no es la única enfermedad que cursa con la asociación de sordera o hipoacusia y alteraciones pigmentarias de piel y faneras (cabello, cejas, pestañas). Se han descrito varias enfermedades parecidas a las que se les ha demostrado genes alterados distintos.

- **¿Qué se sabe de la pigmentación cutánea?**

Se han descrito varias clases de genes correspondientes todos a la vía metabólica de la pigmentación de la piel y sus anexos. Se sabe que la sustancia denominada “melanina” es la responsable del color de la piel y los anexos. En la vía metabólica de esta participan diferentes enzimas que están reguladas genéticamente. Se conoce, por ejemplo, la participación de la sustancia “Tirosina”, la que también se altera genéticamente y produce síntomas parecidos de hipopigmentación cutánea, enfermedad conocida como albinismo.

- **¿Qué clase de genes se han descrito?**

Varias clases de genes implicados; uno diferente para cada tipo de WS descrito. Veamos ese aspecto en detalle:

BIOLOGIA MOLECULAR

DEL SINDROME DE WAARDENBURG

- **Síndrome de Waardenburg Tipo 1 y 3**

Localización: 2q35 [Brazo largo del cromosoma 2]

La evaluación de heterogeneidad por el análisis de multilocus indica que el gen del Síndrome de Waardenburg tipo 1 está ligado al gen PAX3 en humanos. Este gen se ha visto asociado en el 100% de las familias con WS tipo 1 (heterocigotos) y WS tipo 3 (homocigotos). No se ha observado ligamiento de PAX3 a familias con WS tipo 2. Es decir, que si se sospecha un diagnóstico de WS1 en un paciente, el estudio molecular con PAX3 sería infalible: Si da ligamiento confirma el diagnóstico; si no, lo descarta plenamente.

Estudios comparativos utilizando el homólogo en ratón *Sp* llevó a los investigadores al gen humano PAX3, el cual ha sido demostrado como el locus para WS1^{10,11,12}. Mutaciones en *Sp* muestran hipopigmentación acompañada por malformaciones en el oído interno y malformaciones severas del Sistema Nervioso Central en ratones homocigotos. El gen PAX3 codifica un factor de transcripción expresado en el tubo neural durante la embriogénesis (formación del embrión) y juega un papel regulatorio en la migración de melanocitos^{13,14} (células productoras de melanina). La variabilidad fenotípica que se ve entre diferentes familias con WS tipo 1 y WS tipo 3, es explicada por la forma homocigota de PAX3, observada en individuos con WS tipo 3. Es decir, que el individuo heterocigoto para PAX3 hace un WS tipo 1, pero el homocigoto hace un WS tipo 3.

Con el fin de aclararle algunos conceptos a los médicos generales y especialistas de otras áreas, veamos lo siguiente:

El gen PAX3 está compuesto de nueve exones en los que se encuentra un dominio pareado, un homeodominio y una secuencia octapeptido, motivos

encontrados en proteínas de unión al DNA. Se han encontrado mas de 50 mutaciones en el gen PAX3, en pacientes con WS tipo 1 y WS tipo 3, especialmente en las regiones altamente conservadas de los exones 2, 3 y 4.¹⁵ Los estudios mas recientes no han encontrado ninguna relación entre las diversas mutaciones y la variabilidad en la expresión inter e intrafamiliar que se observa en esta enfermedad.

- **Síndrome de Waardenburg Tipo 2**

- **Localización : 3p14.1-p12.3**

El tipo 2 de WS no tiene completamente definido su genotipo. Se han demostrado mutaciones en algunas, pero no en todas las familias con WS tipo 2, muchas de ellas asociadas con el gen MITF en la región 3p12.3-p14.1.¹⁶ Algunos individuos diagnosticados con WS tipo 2 no presentan ligamiento a MITF, lo que sugiere que el WS2 es genéticamente heterogéneo, dado que estos casos pudieran corresponder a otro gen mutado.

El gen MITF es el homólogo humano del gen microftalmia (*mi*) en ratón y debido a sus similitudes fenotípicas se cree que "*mi*" es un posible modelo para el WS2. Existen varios alelos "*mi*" que interactúan y se complementan en varias formas, dando un rango de fenotipos que incluyen mechones blancos, canas prematuras, hipopigmentación en ojos y sordera.

- **¿Pero de dónde sale esa relación entre sordera y alteraciones pigmentarias?**

Sabemos que las mutaciones en el gen MITF y en el gen PAX3, los que codifican para factores de transcripción, son las responsables del Síndrome de WS2 y WS1/WS3, respectivamente. En 1996, Tachibana y cols. demostraron que MITF transactiva el gen para tirosinasa, una enzima clave en la producción de melanina, como ya vimos, que está involucrada en la diferenciación de los melanocitos¹⁷. La ausencia de melanocitos afecta la pigmentación de la piel, del

cabello y de los ojos, además de la función auditiva de la coclea. Por lo tanto, la hipopigmentación y la sordera observada en WS2 es debida muy probablemente a una anomalía en la diferenciación de los melanocitos causada por mutaciones en el gen MITF.

En 1998, Watanabe y colaboradores demostraron que el gen PAX3 regula directamente la región promotora del gen MITF; es decir, que PAX3 regula a MITF. Siendo esto así, se sugiere que la falta de regulación debida a mutaciones en PAX3 causa los defectos pigmentarios y auditivos en los individuos con WS1.¹⁸ Lo anterior significa que la integridad de PAX3 es indispensable para que no se presenten la sordera y las alteraciones pigmentarias observadas en los dos tipos de WS.

- **Síndrome de Waardenburg Tipo 4**

Localización : EDNRB - 13q22

EDN3 - 20q13.12-q13.13

SOX10 - 22q13

El síndrome de Waardenburg tipo 4 o Waardenburg-Shah se caracteriza por ser un raro desorden, que involucra la enfermedad de Hirschsprung (HSCR) asociada con WS2. La enfermedad de Hirschsprung (megacolon agangliónico) es una frecuente malformación congénita que resulta en obstrucción intestinal en los neonatos y suele producir constipación severa en niños y adultos. La enfermedad de Hirschsprung aislada (HSCR) es causada por mutaciones en el gen **RET**, mientras que cuando está asociada al WS2 es debida a mutaciones en el gen endothelin-3 (**EDN3**), a su receptor endothelin-B (**EDNRB**) o a mutaciones en el gen **SOX10**. Se observa una herencia autosómica recesiva para las mutaciones en los genes EDNRB y EDN3, mientras que las mutaciones en el gen SOX10 se manifiestan de forma autosómica dominante^{19,20,21}.

La interacción entre el gen EDN3 y su receptor EDNRB son esenciales para el desarrollo de dos tipos de células derivadas de la cresta neural; melanocitos epidérmicos y neuronas entéricas^{22,23} [El origen embriológico común de estas células en la cresta neural, explica la asociación de hipopigmentación y megacolon]. Se cree que las mutaciones en EDNRB en forma heterocigota predisponen a la enfermedad de Hirshsprung (HSCR), mientras que la homocigocidad resulta en neurocriptopatías mas complejas, asociando características de WS y HSCR, ya que ambas enfermedades involucran células derivadas de la cresta neural.

En la tabla 2 se presenta un resumen del gen responsable de cada tipo de Síndrome de Waardenburg y su localización dentro del genoma.

Tabla 2: Información Molecular del Síndrome de Waardenburg

TIPO DE WS	GEN	LOCALIZACIÓN
WS tipo 1	PAX 3	2q35
WS tipo 3 Klein-Waardunburg	PAX3 (homocigoto)	
WS tipo 2	MITF	3P12.3-P14.1
WS 4 Waardenburg-Shah	EDNRB	13q22
	EDN-3	20q13.12-q13.13
	SOX10	22q13

- **¿Qué sabemos del WS en la población Colombiana?**

En el pasado estudio presentado por Tamayo y colaboradores, vimos que aproximadamente el 3 a 5% de la población sorda institucionalizada en todo el territorio nacional, pudiera tener un Síndrome de Waardenburg. Los diagnósticos se basaron sólo en las manifestaciones clínicas que el paciente o su familia presentaban, pero nunca se hizo confirmación molecular, dado que no teníamos en nuestro medio esas facilidades. En el momento, la situación es diferente. Ya tenemos disponible en nuestros laboratorios del Programa de

Estudios Genéticos en Enfermedades Visuales y Auditivas del INSTITUTO DE GENETICA HUMANA, las técnicas necesarias para estudiar los genes MITF y PAX3.

Con el fin de profundizar en el conocimiento de esta enfermedad en Colombia, estamos realizando un tamizaje en todas las instituciones para y de sordos del país, unas valoraciones medico-genéticas que buscan determinar el diagnóstico clínico, hacer estudios de genética molecular y finalmente, establecer una exacta correlación fenotipo-genotipo (clínica-molecular), que nos de mayor información sobre esta problemática en nuestro medio.

REFERENCIAS

- ¹ Waardenburg, P.J., (1951). A new syndrome combining developmental anomalies of the eyelids, eyebrows, and nose root with pigmentary of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am. J. Hum. Genet.* 3, 195-201
- ² Reynolds JE., Meyer JM., Landa B., Stevens CS., Arnos KS, Israel J., Marazita ML., Bodurtha J., Nance WE., Diehl SR. (1995) Analysis of variability of clinical manifestations in Waardenburg Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 57: 540-547.
- ³ Newton VE. Waardenburg's syndrome: a comparison of biometric indices used to diagnose lateral displacement of the inner canthi. *Scand. Audiol.* 18: 221-223, 1989
- ⁴ da-Silva EO, Batista JEM, Medeiros MAB., Fonteles SMS (1993) Craniofacial anthropometric studies in Waardenburg syndrome type I. *Clin. Genet.* 44 : 20-25
- ⁵ Farrer LA. Grundfast KM, Amos J, Arnos KS, Asher JH Jr, Beighton P, Diehl SR, Fex J, Foy C, Friedman TB, Greenberg J, Hoth C, Marazita M, Milunsky A, Morell R, Nance W, Newton V, Ramesar R, San Agustin TB, Skare J, Stevens CA, Wagner RG, Wilcox ER, Winship I, Read AP (1992) 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.* 50: 902-913.
- ⁶ Farrer LA, Arnos KS, Asher JH, Baldwin CT, Diehl SR, Friedman TB (1994) Locus Heterogeneity for Waardenburg syndrome is predictive of Clinical Subtypes. *Am. J. Hum. Genet.* 55: 728-737.
- ⁷ Liu XZ., Newton VE., Read AP. Waardenburg Syndrome Type II: Phenotypic Findings and diagnostic Criteria. *Am. J. Med. Genet.* 55: 95-100, 1995
- ⁸ Fraser GR. (1976) The causes of profound Deafness in Childhood. Baltimore: John Hopkins Univ. Press
- ⁹ Tamayo Fernández Marta, Jaime E Bernal, Gustavo E Tamayo y Jaime L Frías. "Study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia". *Am J. Med. Genet.* 44: 405-408, 1992.
- ¹⁰ Foy C, Newton V, Wellesley D, Harris R, Read AP. Assignment of WS1 locus to human 2q37 and possible homology between Waardenburg Syndrome and the Splotch mouse. *Am. J. Hum. Genet.* 46: 1017-1023, 1990
- ¹¹ Asher JH, Friedman TB. (1990) Mouse and Hamster mutants as models for Waardenburg syndromes in humans. *J. Med. Genet.* 27 : 618-626
- ¹² Morell R, Friedman TB, Moeljopawiro S, Hartono, Soewito, Asher JH. (1992) A frameshift mutation in the HuP2 paired domain of the probable human homologue of murine Pax-3 is responsible for Waardenburg syndrome type 1 in an Indonesian family. *Hum. Mol. Genet.* 1: 243-247
- ¹³ Goulding MD., Chalepakis G., Deutsch U., Erselius JR., Gruss P. (1991) Pax-3, a novel murine DNA binding protein expressed during early neurogenesis. *EMBO J.* 10 : 1135-1147
- ¹⁴ Moase CE., Trasler DG. (1992) Splotch locus mouse mutants: models for neural tube defects and Waardenburg Syndrome type I in humans. *J. Med. Genet.* 29 : 145-151
- ¹⁵ Baldwin CT, Hoth CF, Amos JA, da-Silva EO, Milunsky A. (1992) Mutations in PAX3 that cause Waardenburg Syndrome type I: ten new mutations and a report of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 58 : 115-122
- ¹⁶ Tassabehji M., Newton VE., Read AP. (1994) Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. *Nature Genet.* 8 : 251-255
- ¹⁷ Tachibana, M.; Takeda, K.; Nobukuni, Y.; Urabe, K.; Long, J. E.; Meyers, K. A.; Aaronson, S. A.; Miki, T. (1996) Ectopic expression of MITF, a gene for Waardenburg syndrome type 2, converts fibroblasts to cells with melanocytes characteristics. *Nature Genet.* 14: 50-54, 1996.
- ¹⁸ Watanabe A, Takeda K, Ploplis B, Tachibana M. (1998) Epistatic relationship between Waardenburg syndrome genes MITF and PAX3. *Nature Genet.* 18: 283-286, 1998.
- ¹⁹ Amiel J, Attié T., Jan D., Pelet A., Edery P., Bidaud C., Lacombe D., Tam P., Simeoni J., Flori E., Nihoul-Fékété C., Munnich A., Lyonnet S. (1996) Heterozygous endothelin receptor B (EDNRB) mutations in isolated Hirschsprung disease. *Hum. Mol. Genet.* 5 : 355-357
- ²⁰ Chakravarti A. (1996) Endothelin receptor-mediated signaling in Hirschsprung disease. *Hum. Mol. Genet.* 5 : 303-307
- ²¹ Pingault, V; Bondurand N; Kuhlbrodt K; Goerich DE; Prehu MO; Puliti A; Herbarth B; Hermans-Borgmeyer I; Legius E; Matthijs G; Amiel L J; Lyonnet S; Ceccherini I; Romeo G; Smith JC, Read

AP; Wegner M; Goossens M: (1998) SOX10 mutations in patients with Waardenburg-Hirschsprung disease. *Nature Genet.* 18: 171-173, 1998.

²² Baynash AG., Hosoda K., Giaid A., Richardson JA., Emoto N., Hammer RE., Yanagisawa M. (1994) Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell* 79 : 1277-1285

²³ Hosoda K., Hammer RE., Richardson JA., Baynash AG., Cheung JC., Giaid A., Yanagisawa M. (1994) Targeted and natural (piebald-lethal) mutations of endothelin-B-receptor gene produce megacolon associated with spotted coat color in mice. *Cell* 79 : 1267-1276