Síndrome de Waardenburg y enfermedad de Hirschsprung

F. Vázquez Rueda, E. Blesa Sánchez,
R. Núñez Núñez, E. Galán Gómez

An Esp Pediatr 1998;48:306-308.

Introducción

En 1848, Waardenburg describe las anomalías del síndrome que lleva su nombre: desplazamiento de cantos internos (distopia *cantorum*) y puntos lacrimales inferiores, hiperplasia de la raiz nasal, hiperplasia de la parte interna de las cejas, alteraciones en la pigmentación del iris, sordera de intensidad variable y defecto parcial de la pigmentación del cabello. Posteriores aportaciones en la literatura han puesto de manifiesto la gran variabilidad clínica que puede presentar este síndrome[1-6].

McKusick en 1973, fue el primero que sospechó una asociación entre el síndrome de Waardenburg (SW) y la enfermedad de Hirschsprung (EH), tras observar dos pacientes en los que coexistían las enfermedades[1]. La asociación de EH con anomalías pigmentarias y sordera congénita encontradas en el SW, sugiere que ambas entidades tienen un origen común en un defecto en la diferenciación de las células progenitoras de la cresta neural[3-6].

Presentamos un paciente afecto de una EH de segmento corto con signos típicos de SW.

Observación clínica

Varón, primer hijo de padres jóvenes no consanguíneos, nacido a término con un peso de 3.190 g, tras un embarazo y parto normales. Primera evacuación meconial a las 48 horas de vida. Como antecedentes familiares destaca madre afecta de hipoacusia unilateral y abuela materna con hipopigmentación cutánea. Durante el período neonatal tuvo dos ingresos hospitalarios (20 días y 1 mes de vida) por distensión abdominal, vómitos y deposiciones diarreicas, siendo catalogados de suboclusión intestinal y gastroenteritis aguda. A los 18 meses ingresó en otro centro hospitalario por impactación fecal y palpación de pseudotumor fecal.

Reingresa en nuestro hospital a los 2 años de edad, remitido por su pediatra, para estudio y tratamiento de estreñimiento con impactación fecal severa. En la exploración presenta buen estado general. Peso = 11 kg (P10), talla = 84 cm (P25). Normocefalia. Cabello rubio con mechón hipopigmentado (gris-blanco) frontal. Hendiduras palpebrales homolaterales con raiz nasal ancha, no distopia *cantorum*. Heterocromía del iris (iris derecho marrón e izquierdo azul en sus 3/4 partes, con parte temporal marrón). Anisocoria. Nariz bulbosa con alas hipoplásicas. Filtro corto y marcado con labio inferior grueso (Fig. 1). Distensión abdominal marcada, palpándose masas fecales. Tacto

Figura 1. Aspecto de la facies del niño: heterocromía del iris con mayor claridad del izquierdo, puente nasal ancho, labio superior en "arco de Cupido", labio inferior grueso y mandíbula prominente.

Hospital Universitario Materno-Infantil "Infanta Cristina". Badajoz.
Correspondencia: Fernando Vázquez Rueda.
C/ Nicolás Albornoz nº 7, 1º Dcha. 14940 Cabra (CORDOBA)
Recibido: Julio 1998
Aceptado: Diciembre 1998

Figura 2. Enema opaco: segmento estenótico rectosigmoideo con zona dilatada proximal.

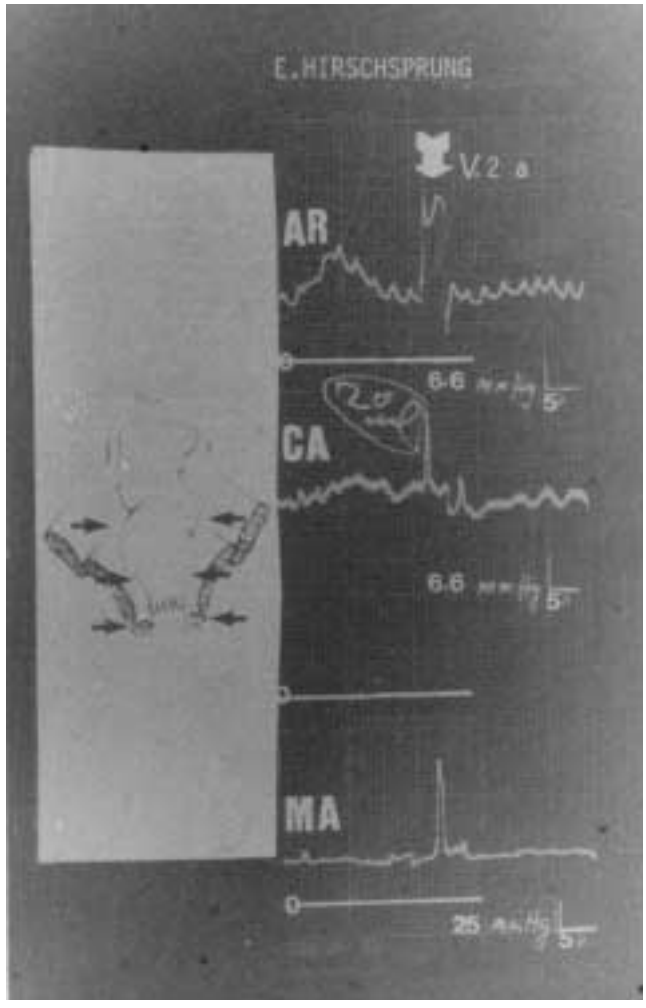

Figura 3. Manometría anorrectal: ausencia del reflejo inhibidor del ano (AR = Ampolla rectal, CA = Canal anal, MA = Margen anal).

rectal: hipertonía esfinteriana. Genitales de varón normales. Extremidades normales. El enema opaco presenta un segmento estenótico rectosigmoideo, con zona dilatada proximal (Fig. 2), compatible con aganglionismo cólico, que es confirmado por estudio anomanométrico (Fig. 3) y biopsia rectal por succión. Los potenciales evocados auditivos ponen de manifiesto una ausencia de ondas acústicas a un estímulo superior a 70 decibelios, indicando una hipoacusia de percepción bilateral de grave a profunda. Mapa óseo normal.

Tras la evacuación fecal mediante anestesia general y preparación del paciente, se practica descenso abdominoperineal según técnica de Rehbein, con anastomosis colorrectal mediante sutura mecánica. En el postoperatorio inmediato, presenta un cuadro de enterocolitis grave que se trata mediante irrigaciones rectales, antibioterapia y nutrición parenteral total (NPT) durante 2 semanas, seguido de nutrición mixta (NPT + NEDC) y posteriormente, evoluciona satisfactoriamente tolerando dieta oral exclusiva a partir de los 2 meses.

Discusión

Arias en 1971, diferencia dos tipos de SW, atendiendo a la existencia o no de desplazamiento lateral de los cantos oculares internos (tipo I con distopia *cantorum* y tipo II, sin ella). La sordera estaría presente en el 25% del tipo I y en el 50% del tipo II. La EH sería más frecuente en el tipo I, hecho que no ha podido ser confirmado por la escasez de casos publicados en la literatura. Existe un tipo III de SW, conocido como síndrome de Klein-Waardenburg, que asocia las anomalías faciales y auditivas del tipo I, con alteraciones musculoesqueléticas (hipoplasia de miembros superiores, fusión de los huesos del carpo, displasia de costillas, sindactilia). Nuestro caso se puede encuadrar dentro del SW tipo II, debido a la no existencia de distopia *cantorum* y la asociación a una EH de segmento corto, con histología típica, a diferencia de otros casos descritos en los que se encontraba un aganglionismo cólico de segmento largo[1,4,5,7].

Aunque la incidencia estimada de SW es de 1/50.000 RN vivos y de la EH de 1/5.000 RN vivos, su asociación excede muy

llamativamente a la esperable por azar (1/ 5 x 10^7), habiéndose descrito más de un caso por cada 100 de EH. El SW se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta, mientras que los casos familiares de EH señalan un mecanismo de determinación poligénico, aunque el aganglionismo intestinal total se transmite con un carácter autosómico recesivo[2,4-8].

Parece probable, tras las observaciones realizadas en animales de experimentación, que la asociación entre EH y SW es realmente importante. Los genes RET y PAX-3 han sido recientemente demostrados en la EH autosómica dominante y en el SW tipo I, respectivamente. Ambos genes deben ser candidatos en la asociación SW/EH. El gen PAX-3 (2q 37) del SW, probablemente por su efecto sobre las células de la cresta neural, posiblemente sea una de las diversas mutaciones que aumenta notablemente el riesgo de desarrollo de EH[9-13].

El SW tiene una patogenia común dentro de las anomalías que afectan a la cresta neural durante la 8ª-10ª semanas de gestación, período en el que se produce la migración de las células pigmentarias de las vesículas auditivas para formar el órgano de Corti, a la vez que se esbozan las estructuras palpebrales. De igual modo, el megacolon agangliónico que se asocia a este síndrome, es debido a un defecto de la migración craneocaudal de los neuroblastos a lo largo de los nervios vagos y a través del intestino, para formar las células ganglionares de los plexos submucosos y mientéricos, antes de la 12ª semana de gestación[1-4,14-17].

La EH continúa siendo una patología que puede pasar desapercibida en el periodo neonatal, aún cuando se presente de forma típica e incluso junto a defectos congénitos como el SW, que se asocia a ella de forma frecuente. Ante la presencia de estas dos entidades clínicas, es obligado sospechar la asociación de la otra y realizar un estudio genético en el paciente y la familia.

Bibliografía

1 Omenn GS, McKusick VA: "The association of Waardenburg syndrome and Hirschsprung megacolon". *Am J Med Genet* 1979; **3**:217-223.

2 Neale JM, Brooks LJ, Branski D, Dennis NR: "Enfermedad de Hirschsprung y síndrome de Waardenburg". *Pediatrics* (ed. esp.) 1979; **7**:433-434.

3 Shah KN, Dalal SJ, Desai MP, Sheth PN, Joshi NC, Ambani LM: "White forelock, pigmentary disorder of irides and long segment Hirschsprung disease: possible variant of Waardenburg syndrome". *J Pediatr* 1981; **99**:432-435.

4 Currie ABH, Haddad M, Honeyman M, Boddy SAM: "Associated developmental abnormalities of the anterior end of the neural crest: Hirschsprung disease-Waardenburg's syndrome. *J Pediatr Surg* 1986; **21**:248-250.

5 Badner JA, Chakravarti A: "Waardenburg syndrome and Hirschsprung disease: evidence for pleiotropic effects of a single dominant gene". *Am J Med Genet* 1990; **35**:100-104.

6 Cohen IT, Gadd MA: "Hirschsprung's disease in a kindred: a possible clue to the genetics of the disease. *J Pediatr Surg* 1982; **17**:632-634.

7 Farndon PA, Bianchi A: "Waardenburg's syndrome associated with total aganglionosis". *Arch Dis Child* 1983; **58**:932-933.

8 Dow E, Cross S, Wolgemuth DJ et al.: "Second locus for Hirschsprung disease/Waardenburg syndrome in a large Mennonite kindred". *Am J Med Genet* 1994; **53**:75-80.

9 Hofstra RH, Osinga J, Tan-Sindhumata G et al.: "A homozygotous mutation in the endothelin-3 gene associated with a combined Waardenburg type 2 and Hirschsprung phenotype (Shah-Waardenburg syndrome)". *Nat Genet* 1996; **12**:445-447.

10 Pierpont JM, ST-Jacques D, Seaver LH et al.: "A family with unusual Waardenburg syndrome type I (WS I), cleft lip (palate), and Hirschsprung disease is not linked to PAX 3". *Clin Genet* 1995; **47**:139-143.

11 Attie T, Till M, Pelet A et al.: "Exclusion of RET and PAX 3 loci in Waardenburg-Hirschsprung disease". *J Med Genet* 1995; **32**:321-323.

12 Hoth CH, Milunsky A, Lipsky N, Sheffer R, Clarren SK, Baldwin CT: "Mutations in the paired domain of the human PAX 3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I)". *Am J Hum Genet* 1993; **52**:455-462.

13 Van Camp G, Van Thienen MN, Handig I:" Chromosome 13q delection with Waardenburg syndrome: further evidence for a gene involved in neural crest function on 13q". *J Med Genet* 1995; **32**:531-536.

14 Jacobs JM, Wilson J: "An unusual demyelinating neuropathy in a patient with Waardenburg's syndrome". *Acta Neuropathol* 1992; **83**:670-674.

15 Mallory SB, Wiener E, Nordlund JJ: "Waardenburg's syndrome with Hirschsprung's disease: a neural crest defect". *Pediatr Dermatol* 1986; **3**:119-124.

16 Rarey KE, Davis LE: "Inner ear anomalies in Waardenburg's syndrome associated with Hirschsprung's disease". *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1984; **8**:181-189.

17 Meire F, Standbert L, De Laey JJ, Zengh LH: "Waardenburg syndrome, Hirschsprung megacolon and Marcus Gunn ptosis". *Am J Med Genet* 1987; **27**:683-686.