

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA  
FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA

**Descripción clínica y genética de una familia  
mexicana afectada con síndrome de  
Waardenburg por una nueva mutación en el  
gen PAX3**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el diplomado de especialidad en

OFTALMOLOGÍA

Presenta

**DR. JERÓNIMO ALVAREZ Y MENA BRITO**



DIRECTOR DE TESIS

DR Juan Carlos Zenteno Ruiz



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Les doy gracias a mis padres, mis hermanos son ellos una motivación especial en mi vida.

Muchas gracias al Dr. Juan Carlos Zenteno quien sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible. Gracias al Dr. Alberto Haber por su apoyo, amistad y conocimiento. Gracias a la Dra. Claudia Murillo por su paciencia y apoyo.

Una especial dedicatoria a la Dra. Carmen Lizana Henríquez, quien ha sido una luz en mi vida, mi compañera, mi mejor amiga. Gracias.

## INDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>Objetivo.....</b>	<b>10</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>11</b>
<b>Método.....</b>	<b>11</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>13</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>25</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>27</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>28</b>

## Introducción

Los síndromes de Waardenburg son síndromes asociados a sordera y alteraciones pigmentarias con carácter autosómico dominante. Tienen un espectro variable de expresibilidad que se caracteriza por anomalías faciales, oculares, sordera neurosensorial y algunas manifestaciones sistémicas.

Descrito por primera vez en 1951 por PJ Waardenburg quien lo describió con distopia cantorum, albinismo parcial y sordera congénita.

Se calcula una incidencia de 1/270,000 nacidos/año, afectando por igual a hombres que mujeres, se ha descrito en una tercera parte de los niños con sordera congénita. <sup>(1)</sup>

Se describen 4 tipos, siendo el tipo I el más frecuente

## **Síndrome de Waardenburg Tipo I**

Para el diagnóstico son necesarios al menos dos criterios mayores o uno mayor y dos menores.

Los criterios mayores son: Distopia cantorum ( desplazamiento lateral del canto medial de cada ojo) es el signo mas constante presente en el 98% de los pacientes, con un índice W mayor de 1.95.<sup>(2)</sup> Alteraciones pigmentarias que incluyen un mechón de pelo blanco en la parte frontal del cráneo, la cual puede estar presente al nacimiento o puede aparecer con los años. Esta descrito que este mechón de canas puede repigmentarse con el tiempo. Puede haber despigmentación del pelo corporal, pestañas y cejas. Heterocromía del iris o iris de color azul zafiro. Una historia familiar sugestiva de la enfermedad. Sordera coclear neurosensorial con perdida de 25 dB al menos en dos frecuencias entre 250 y 4000 Hz y se observa en el 58% de los pacientes. Generalmente la perdida auditiva es no progresiva y puede ser unilateral o bilateral, siendo esta ultima la mas frecuente con sordera profunda de <100dB. <sup>(3)</sup>

Los criterios menores incluyen: áreas cutáneas de despigmentación (30-36%), sinofris (fusión de las cejas), raíz nasal prominente (52-100%), alas nasales hipoplásicas y aparición de canas prematuras (23 al 38%) <sup>(3)</sup>

Los signos oftalmológicos más frecuentes son: Desplazamiento lateral del canto medial, Distopia del punto lagrimal, Blefarofimosis, Hipertrichosis de la parte media de las cejas y Heterocromía del iris. <sup>(4)</sup>

Algunos signos poco comunes reportados son: anomalía de Sprengel (luxación ascendente del omóplato congénita), espina bífida, hendidura palatina uni o bilateral, malformación cardíaca congénita, anomalías de la función vestibular.

Para el manejo del síndrome de Waardenburg Tipo I se recomienda ayudas auditivas, y tratar las malformaciones asociadas de estar presentes.

La etiología del Síndrome de Waardenburg Tipo I es secundaria a la ausencia de melanocitos en la piel, ojos y conducto estriado vascular de la cóclea.<sup>(5)</sup> Esta enfermedad es la consecuencia de una migración anormal de células derivadas de la cresta neural. En estudios histopatológicos del oído interno de personas con síndrome de Waardenburg muestran un órgano de corti ausente, atrofia del ganglio espinal y un número reducido de fibras nerviosas. Como se mencionara más adelante el síndrome de Waardenburg tipo I es causado por mutaciones del gen PAX3.

## **Síndrome de Waardenburg Tipo II**

Se caracteriza por tener un carácter autosómico dominante y despigmentación irregular. Se subdivide en Tipo IIA cuando está asociado al locus 3p13 y el Tipo IIB cuando no lo está. Se diferencia principalmente del Síndrome de Waardenburg Tipo I por la ausencia de distopia cantorum.<sup>(6)</sup>

La presencia de historia familiar positiva para sordera congénita o anomalías de la pigmentación son importantes para el diagnóstico

La incidencia de Síndrome de Waardenburg tipo II no ha sido establecida pero se sabe es menor que el Tipo I.

La presentación clínica se caracteriza por sordera neurosensorial (71%), alteraciones de la pigmentación ocular(47%), alteración de la pigmentación en la piel cabelluda de la frente (27%), despigmentación irregular de la piel (15%), ausencia de dismorfismo facial.

El síndrome de Waardenburg Tipo II corresponde a una anomalía primaria de los melanocitos que afectan a los ojos, oídos, pelo y piel.

La enfermedad se debe a mutaciones en el gen del factor de transcripción asociado a microftalmia (MITF) localizado en el cromosoma 3p13, en 15% de los pacientes con el Tipo II A. Este gen codifica para un factor de transcripción que probablemente juega un papel importante en el desarrollo de los melanocitos.

El diagnóstico molecular es un poco más complicado ya que el gen mutado de MITF solo se encuentra en un pequeño porcentaje de los casos. Para el consejo genético es importante informar el tipo de herencia autosómica dominante con expresión variable inter e intrafamiliar y si es posible identificar mutaciones en el gen MITF.

De manera similar deleciones del gen SLUG (SNAI2) provocan alteraciones en el desarrollo de los linajes celulares derivados de la cresta neural que conllevan a los problemas pigmentario-auditivos de al menos algunos pacientes con síndrome de Waardenburg tipo II. <sup>(7)</sup>

El diagnóstico prenatal es factible aunque es éticamente cuestionable.



Se recomiendan las ayudas auditivas y fotoprotección de piel y ojos

### **Síndrome de Waardenburg Tipo III**

Es el tipo más raro y es una forma extrema en severidad y rareza de presentación del tipo I. Los criterios diagnósticos incluyen anomalías en las extremidades, hipoplasias músculo-esqueléticas, contracturas en flexión, fusión de los huesos del carpo, sindactilia y comparten en común con el tipo I dismorfismo facial, distopia cantorum, alteraciones pigmentarias y sordera.

Se recomiendan ayudas auditivas y fisioterapia de las extremidades y fotoprotección para piel y ojos. El síndrome resulta en una anomalía primaria de los melanocitos de oídos, ojos, pelo y piel. Aproximadamente en un 50% de los casos se encuentra una mutación heterocigota en el gen PAX3 localizado en el cromosoma 2q37. Se han encontrado mutaciones homocigotas del gen PAX3 en algunos individuos con síndrome de Waardenburg tipo III. <sup>(2)</sup>

### **Síndrome de Waardenburg tipo IV**

También conocido como síndrome de Shah –Waardenburg o enfermedad de Waardenburg – Hirschsprung y se caracteriza por la presencia de megacolon agangliónico. El síndrome de Waardenburg Tipo IV puede resultar de una mutación en el gen para el receptor endotelina-B (EDNRB), y en el gen para su ligando, endotelina-3 (EDN3), o en el gen SOX10 que es un fuerte activador del promotor MITF. En el síndrome de Waardenburg tipo IV existen mutaciones del

SOX10 que inhiben la actividad transcripcional hacia el promotor MITF<sup>(8)</sup>. Se han observado que mutaciones heterocigotas de EDNRB o de EDN3 pueden originar enfermedad de Hirschsprung y solo cuando la mutación se encuentra de manera homocigota en cualquiera de estos 2 genes se asocia a síndrome de Waardenburg tipo IV por lo que se deduce que cuando es causada por estos 2 genes se hereda de una manera autosómica recesiva. Cuando se asocia al gen SOX10 la forma de herencia es autosómica dominante. <sup>(9)</sup> La presencia de aganglioneosis intestinal aparentemente se origina de mutaciones heterocigotas SOX10/sox10 sugiriendo que el fenotipo puede resultar de haploinsuficiencia. Las mutaciones truncantes del gen SOX10 (por ejemplo Y313X y S351X) en pacientes con síndrome de Waardenburg tipo IV se asocian a retardo del crecimiento y un fenotipo neurológico con daño del sistema nervioso central y sistema nervioso autónomo, ocasionalmente hipotonía neonatal y artrogriposis. <sup>(10)</sup>

El Gen PAX3 forma parte de una familia de los genes PAX de mamíferos el cual estructuralmente está definido por un dominio de unión al ADN altamente conservado, de 128 aminoácidos conocido como el dominio pareado, el cual se identificó inicialmente en la segmentación pareada del gen de *Drosophila* <sup>(11)</sup>

En adición el gen PAX3 también codifica para un segundo dominio proteico conocido como caja homeótica.

Está localizado en el cromosoma 2q37 y es el responsable del fenotipo característico. Hasta la fecha han sido descritas 50 mutaciones en este gen <sup>(12)</sup>. La mayoría de las mutaciones se localizan en el dominio pareado o en la hélice 3 de la caja homeótica. Estas mutaciones originan fenotipos que varían ampliamente entre familias e incluso entre una misma familia, por lo que no se ha podido hacer

una relación genotipo-fenotipo. El fenotipo de sordera asociado al síndrome de Waardenburg puede resultar de la haploinsuficiencia de la isoforma de PAX3 con los exones 8, 9 y 10 pero carente de los intrones 9 y 10. WeiQin et al., describió una mutación sin sentido de T a C en la hélice 1 en la caja homeótica.<sup>(13)</sup> Existen 2 mutaciones conocidas para síndrome de Waardenburg Tipo 1 en la caja homeótica localizadas en la hélice 3 en la posición 47 (V47F) y 53 (R53G) las cuales tienen importancia para la unión al ADN.<sup>(14)</sup> Estas mutaciones no afectan a la estabilidad de la proteína ni a su cantidad, pero inhibe la interacción a las sondas de ADN. Deleciones que involucran a todo el gen dan lugar a un fenotipo similar al causado por una mutación de un solo par de bases, mas aun dos mutaciones simples de un mismo par de bases puede generar un fenotipo muy distinto. Esta ausencia de relación genotipo-fenotipo sugiere que también están involucrados los genes modificadores.<sup>(15)</sup>

El factor de transcripción asociado a microftalmia (MITF) controla la supervivencia y diferenciación de los melanocitos. Mutaciones que afectan la función o expresión del MITF resultan en un desarrollo anormal de melanocitos que llevan a la aparición de síndrome de Waardenburg tipo II. El síndrome de Waardenburg tipo I y tipo III están causados por una mutación del gen que codifica la transcripción del factor PAX3, el cual regula la expresión de MITF

El diagnóstico molecular se basa en la búsqueda de mutaciones heterocigóticas en el gen PAX3. Mas del 90% de las mutaciones que causan la enfermedad se detectan por secuenciación directa.<sup>(16)</sup>

Para poder dar un correcto consejo genético se debe hacer patente su carácter hereditario autosómico dominante con una expresibilidad variable inter e

intrafamiliar. También son posible las mutaciones de novo aunque son muy raras. Es factible realizar un diagnostico prenatal, aunque es controversial y no bien justificado pues no hay defectos en el intelecto ni condiciones que pongan en peligro la vida del producto.<sup>(17)</sup>

Se recomienda suplemento de ácido fólico durante el embarazo en mujeres con riesgo incrementado de tener un niño con síndrome de Waardenburg dada la posibilidad de riesgo aumentado de defectos del tubo neural.

## **Objetivo del estudio**

- Realizar un análisis clínico y genético de una familia mexicana de 2 generaciones con síndrome de Waardenburg.
- Describir las anomalías oftalmológicas presentes en cada individuo

## **Justificación**

**El síndrome de Waardenburg es una enfermedad rara en la cual hay una gran variabilidad en su expresión fenotípica y genotípica por lo que es necesario describir sus manifestaciones clínicas y descripción genética ya que no existen reportes en población mexicana**

## **Material y Método**

Serie de casos, descriptivo.

Se realizó en el Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana” en conjunto entre el Departamento de Investigación y el Departamento de Cornea y Enfermedades Externas. en el periodo comprendido entre Noviembre del 2006 y Mayo del 2007.

Al caso índice y a sus familiares directos se les realizó una exploración oftalmológica completa, sesión fotográfica y toma de muestra de sangre periférica para obtención de DNA. a partir de la muestra de sangre periférica se obtuvo el DNA de leucocito siguiendo la técnica estándar y utilizando el kit Puregene (Gentra systems). El DNA genómico obtenido fue utilizado para amplificar el gen PAX3, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mediante oligonucleótidos específicos. Se amplificó la totalidad de la región codificante del gen PAX3 ( 1340 bases) y se procedió a realizar la secuenciación nucleotídica automatizada de todo el gen en los afectados. se usaron DNA de familiares sanos como controles. La secuenciación se realizó con un kit de terminadores fluorescentes ( Bigdye Terminator, Applied Biosystems). Las secuencias se compararon con la base de datos de PAX3 en [www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)

A todos los pacientes se les solicitó consentimiento informado tanto para la sesión fotográfica, exploración física general como para la toma de muestra de sangre periférica.

Para la evaluación de la Distopia Cantorum se utilizó el Índice W según estandarización de Waardenburg Consortium, con la siguiente fórmula: el Índice

$$W = X + Y + a/b, \quad X = (2a - 0.2119c - 3.909)/c, \quad Y = (2a - 0.2479b - 3.909)/b$$

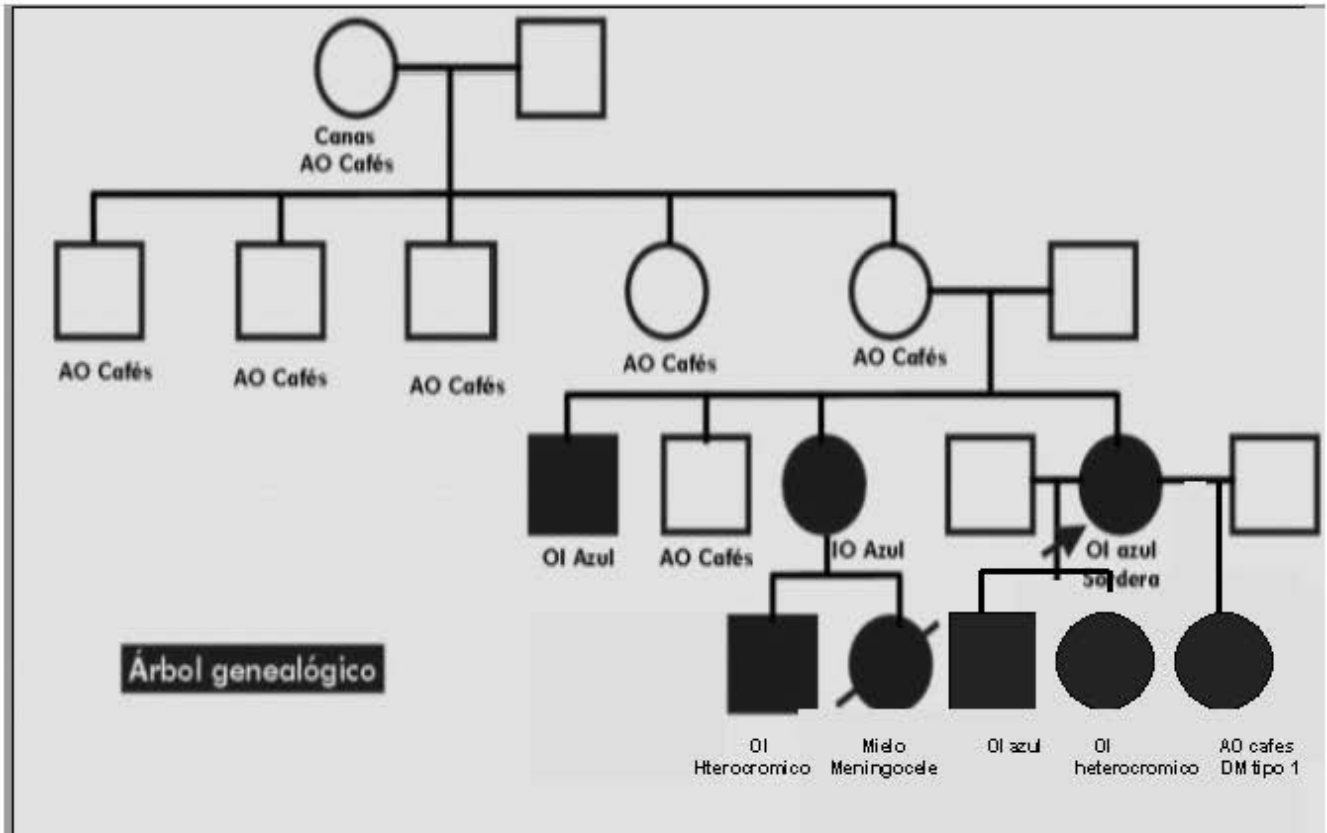
Un índice W mayor o igual a 1.95 es diagnóstico de síndrome de Waardenburg

Tipo I. <sup>(8)</sup> <sup>(18)</sup> <sup>(19)</sup>

## Resultados

### Presentación de la Familia Mexicana afectada

#### Árbol genealógico



Árbol genealógico de la familia con síndrome de Waardenburg. Se observa transmisión autosómica dominante en la tercera y cuarta generación



## Hallazgos en el Caso Índice

Femenino 44 años Que acude a la consulta de oftalmología refiriendo que no ve bien de lejos ni de cerca. Niega antecedentes personales patológicos de importancia. Nunca ha usado lentes En el examen oftalmológico completo. Agudeza visual de 20/60 en OD y 20/200 en OI que con refracción corrige a 20/20 en ambos ojos. Presión intraocular de OD 15 y 17 en OI .

En la biomicroscopía del Ojo derecho ( OD) párpados y anexos sin alteraciones, se aprecia un desplazamiento lateral del punto lagrimal inferior, cornea transparente iris de color café, reflejos pupilares normales, cámara anterior formada, ángulos camerulares abiertos en IV cristalino transparente En ojo izquierdo (OI) párpados y anexos sin alteraciones, desplazamiento lateral del punto lagrimal inferior cornea transparente iris de color azul, reflejos pupilares normales, cámara anterior formada, ángulos camerulares abiertos en IV cristalino transparente. Se aprecia telecanto con un índice para distopia cantorum por el Waardenburg Consortium de 2.08.

En el fondo de ojo del OD se aprecia la retina aplicada de coloración normal anaranjado, con un nervio óptico de color naranja, bordes definidos con una excavación de 30%, emergencia central de vasos, con un trayecto vascular normal y una relación arteria vena conservada de 2/3, macula sin alteraciones con su brillo foveolar presente, retina periférica sin lesiones predisponentes. En el fondo de ojo del OI se aprecia la retina aplicada de coloración anaranjado más intenso casi rojizo que permite visualizar la vasculatura coroidea, con un nervio óptico de

color naranja, bordes definidos con una excavación de 30%, emergencia central de vasos, con un trayecto vascular normal y una relación arteria vena conservada de 2/3, macula sin pigmento con su brillo foveolar disminuido, retina periférica sin lesiones predisponentes

En el examen físico destaca sordera neurosensorial del lado izquierdo, despigmentación en piel de ambas extremidades superiores en su cara anterior y canas.( la paciente refiere tener un mechón de canas en la frente, pero se lo tiñe pues no le gusta).



Telecanto, distopia cantorum



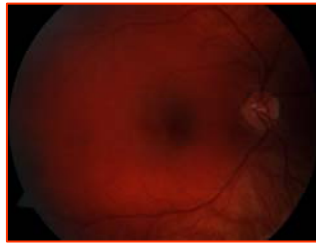
Sin alteraciones OD



Heterocromía del OI



Fondo de ojo normal OD



Hipopigmentación retiniana OI



Manchas amelánicas



Canas prematuras

Caso #1 demostrando anomalías oculares y extraoculares del síndrome de Waardenburg

## **Hija mayor**

Femenino 17 años, sin antecedentes mórbidos de importancia

Examen oftalmológico completo. Agudeza visual de 20/20 en ambos ojos sin corrección. Presión intraocular de 16 en ambos ojos. En la Biomicroscopía del Ojo derecho (OD) párpados y anexos sin alteraciones, se aprecia un desplazamiento lateral del punto lagrimal inferior, cornea transparente iris de color café, reflejos pupilares normales, cámara anterior formada, ángulos camerulares abiertos en IV cristalino transparente En ojo izquierdo (OI) párpados y anexos sin alteraciones, desplazamiento lateral del punto lagrimal inferior cornea transparente iris de heterocromía café-azul, reflejos pupilares normales, cámara anterior formada, ángulos camerulares abiertos en IV cristalino transparente. Se aprecia telecanto con un índice para distopia cantorum por el Waardenburg Consortium de 2.48. En el fondo de ojo del OD se aprecia la retina aplicada de coloración normal anaranjado, con un nervio óptico de color naranja, bordes definidos con una excavación de 30%, emergencia central de vasos, con un trayecto vascular normal y una relación arteria vena conservada de 2/3, macula sin alteraciones con su brillo foveolar presente, retina periférica sin lesiones predisponentes. En el fondo de ojo del OI se aprecia la retina aplicada de coloración normal anaranjado, con un nervio óptico de color naranja, bordes definidos con una excavación de 30%, emergencia central de vasos, con un trayecto vascular normal y una relación arteria vena conservada de 2/3, macula sin alteraciones con su brillo foveolar presente, retina periférica con una área de hipopigmentación en el meridiano I a III.

En la exploración física no presenta hipopigmentación de la piel ni canas. No refiere disminución de la sensibilidad auditiva y a la exploración física de la misma no se encontró alteraciones.



Telecanto, distopia cantorum,



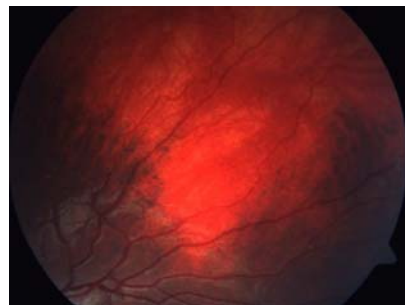
Sin alteraciones OD



Heterocromía del iris OI



Polo posterior sin alteraciones en AO



Retina periférica con hipopigmentación

Caso #2 demostrando anomalías oculares y extraoculares del síndrome de Waardenburg.

### **Hija menor**

Femenino de 11 años. Con antecedentes de Diabetes Mellitus Tipo 1 diagnosticada hace un año en tratamiento con insulina con un control irregular

Examen oftalmológico completo. Agudeza visual de 20/20 en ambos ojos sin corrección. Presión intraocular 14 en ambos ojos. En la biomicroscopía del Ojo derecho ( OD) párpados y anexos sin alteraciones, se aprecia un desplazamiento lateral del punto lagrimal inferior, cornea transparente iris de color café, reflejos pupilares normales, cámara anterior formada, ángulos camerulares abiertos en IV cristalino transparente. En la biomicroscopía de( OI) párpados y anexos sin alteraciones, se aprecia un desplazamiento lateral del punto lagrimal inferior, cornea transparente iris de color café, reflejos pupilares normales, cámara anterior formada, ángulos camerulares abiertos en IV cristalino transparente. Se aprecia telecanto con un índice para distopia cantorum por el Waardenburg Consortium de 2.52. Las cejas se aprecian pobladas y comunicadas ( sinofris). Puente nasal ancho.

En el fondo de ojo del OD se aprecia la retina aplicada de coloración normal anaranjado, con un nervio óptico de color naranja, bordes definidos con una excavación de 30%, emergencia central de vasos, con un trayecto vascular normal y una relación arteria vena conservada de 2/3, macula sin alteraciones con su brillo foveolar presente, sin datos de retinopatía diabética, retina periférica sin lesiones predisponentes. En el fondo de ojo del OI se aprecia la retina aplicada de

coloración normal anaranjado, con un nervio óptico de color naranja, bordes definidos con una excavación de 30%, emergencia central de vasos, con un trayecto vascular normal y una relación arteria vena conservada de 2/3, macula sin alteraciones con su brillo foveolar presente, sin datos de retinopatía diabética, retina periférica sin lesiones predisponentes.

. Como datos relevantes de la exploración se encontró: ambos iris de color café, telecanto, distopia de puntos lagrimales, hipertrichosis de la parte media de la ceja, puente nasal ancho, En el examen físico destaca canas, despigmentación en piel de extremidades.





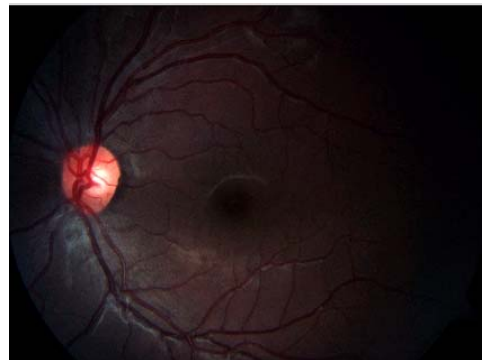
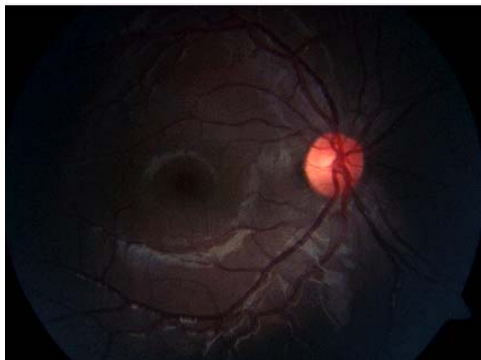
Puente nasal ancho, sinofris, telecanto, distopia cantorum.



Manchas amelánicas en antebrazo



Canas prematuras



Fondo de ojo normal, sin hipopigmentación ni datos de retinopatía diabética.

Caso #3 demostrando anomalías oculares y extraoculares del síndrome de Waardenburg

	<b>Medida a</b> Distancia Cantal interna en mm	<b>Medida b</b> Distancia Interpupilar en mm	<b>Medida c</b> Distancia Cantal externa en mm	<b>Índice W</b>
Madre	34	55	84	<b>2.08</b>
Hija Mayor	37	53	76	<b>2.48</b>
Hija Menor	40	57	80	<b>2.52</b>

**Distopia Cantorum según estandarización del Waardenburg Consortium**

Formula para calcular el Índice W = X + Y + a/b

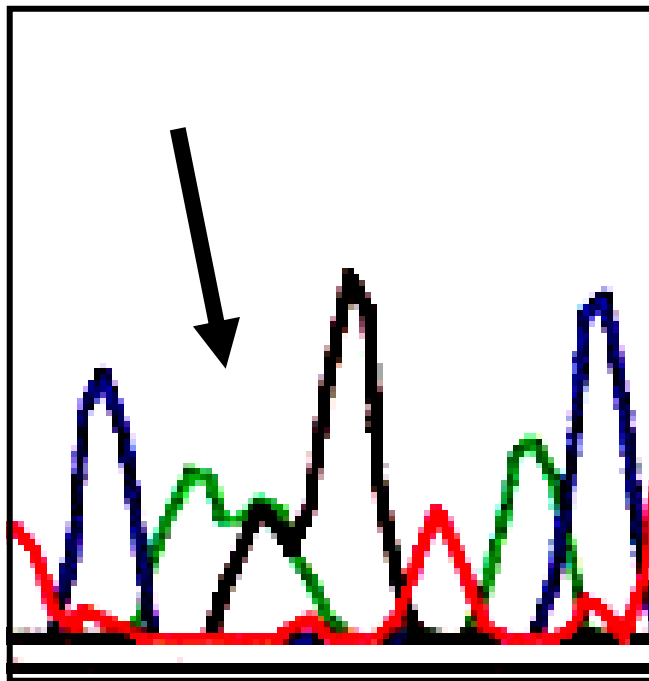
$$X = (2a - 0.2119c - 3.909) / c$$

$$Y = (2a - 0.2479b - 3.909) / b$$

Es diagnostico de síndrome de Waardenburg tipo si el Índice W es mayor a 1.95

## Análisis genético

El análisis del gen PAX3 en esta familia permitió la identificación de una nueva mutación puntual heterocigota de Guanina a Adenina en el exón 3 de gen. Este cambio origina una mutación de Valina (GTG) a Metionina (ATG) en el residuo 151 de la proteína PAX3.



Model 310  
Version 3.4.1  
ABI-CE1  
Version 3.3.1

PAX3 PAC 936 EX 3F\_7832  
PAX3 PAC 936 EX 3F  
Lane 2

Signal G:348 A:251 T:86 C:171  
DT310POP6(BDv3)v1.mob  
BD Matrix-E  
Points 1353 to 5569 Pk 1 Loc: 1353

Page 1 of 1  
Wed, Feb 14, 2007 3:25 PM  
Wed, Feb 14, 2007 2:34 PM  
Spacing: 12.80(12.80)

### Secuenciación nucleotídica parcial del exón 3 del gen PAX3.

Se observa una mutación de guanina (pico negro) a adenina (pico verde) señalado por la flecha. Este cambio origina una mutación nueva de valina (GTG) a metionina (ATG) en el residuo 151 de la proteína.

## **Discusión**

El síndrome de Waardenburg es una enfermedad que no causa alteraciones oculares severas, pero si alteraciones oculares lo suficientemente notorias como para que el oftalmólogo pueda realizar el diagnóstico de síndrome de Waardenburg, refiriendo al paciente a estudios clínicos más específicos, y posiblemente un diagnóstico genético.

Las manifestaciones clínicas de la paciente caso índice nos hicieron pensar de que se podía tratar de un caso de Waardenburg, por lo que se le pidió que trajera a sus hijos ( pensando en herencia autosómica dominante. Encontrando a 2 de sus hijas con el mismo fenotipo. La hija mayor estaba embarazada al momento de la exploración y se le comento la posibilidad grande de que su hijo tuviera síndrome de Waardenburg. El hijo fue hombre y tiene los mismos rasgos fenotípicos, pero aun no se le realiza las pruebas genéticas.

El análisis genético revelo una mutación de guanina a adenina Este cambio origina una mutación no antes descrita de valina (GTG) a metionina (ATG) en el residuo 151 de la proteína.

Esta es una mutación no descrita anteriormente del gen PAX3 y de manera interesante el cambio afecta al último nucleótido del exón 3. Este es el primer análisis genético de PAX3 en sujetos mexicanos con síndrome de Waardenburg.

La coexistencia de síndrome de Waardenburg con Diabetes Tipo I no ha sido descrita previamente y posiblemente este relacionada con el tipo de mutación encontrada.

Es necesaria la descripción clínica de más familias afectadas con síndrome de Waardenburg y correlacionarlo con el análisis genético para poder conocer las características moleculares de la enfermedad en México y analizar los tipos de síndrome de Waardenburg presentes en mexicanos y su frecuencia, al mismo tiempo hacer del conocimiento del médico general y pediatra que a pesar de que es una patología rara, una vez que se sospecha se tiene que descartar sordera neurosensorial para su pronta rehabilitación.

## **Conclusiones**

Se trata de una familia mexicana de 2 generaciones (Madre y dos hijas) en las cuales el fenotipo es similar aunque no igual. En las 3 pacientes coincide la misma mutación genética la cual no esta descrita previamente.

La coexistencia de síndrome de Waardenburg con Diabetes Mellitus tipo 1 no ha sido descrita previamente y posiblemente este relacionado con el tipo de mutación encontrada.

Este es el primer análisis genético de PAX3 en sujetos mexicanos con síndrome de Waardenburg.

## Bibliografía

- 1- Waardenburg syndrome type I, Laurence Faivre and Michel Vekemans, [www.orpha.net/estatic/GB/Waardenburg-syndrome-type I.html](http://www.orpha.net/estatic/GB/Waardenburg-syndrome-type I.html)
- 2- Phenotypic variation in Waardenburg syndrome: mutational heterogeneity, modifier genes or polygenic background? Pandya A, Xia XJ, Landa BL, Arnos KS, Israel J, Lloyd J, James AL, Diehl SR, Blanton SH, Nance WE Human Molecular Genetics 1996 Apr;5(4):497-502
- 3- Analysis of variability of clinical manifestations in Waardenburg syndrome. Reynolds, J. E.; Meyer, J. M.; Landa, B.; Stevens, C. A.; Arnos, K. S.; Israel, J.; Marazita, M. L.; Bodurtha, J.; Nance, W. E.; Diehl, S. R. :American Journal of Medical Genetics. 57: 540-547, 1995.
- 4- Craniofacial anthropometric studies in Waardenburg syndrome type I. Da-Silva, E. O.; Batista, J. E. M.; Medeiros, M. A. B.; Fonteles, S. M. S. : Clinical Genetics. 44: 20-25, 1993.
- 5- The incidence of deafness is non-randomly distributed among families segregating for Waardenburg syndrome type 1 (WS1). Morell, R.; Friedman, T. B.; Asher, J. H., Jr.; Robbins, L. G. : Journal of Medical Genetics 34: 447-452, 1997.

6- Waardenburg syndrome type 2 in a Turkish family: implications for the importance of the pattern of fundus pigmentation Müllner-Eidenböck A, Moser E, Frisch H, Read AP. British Journal of Ophthalmology 2001;85

7- SLUG (SNAI2) deletions in patients with Waardenburg disease.

Sánchez-Martín M, Rodríguez-García A, Pérez-Losada J, Sagrera A, Read AP, Sánchez-García I. Human Molecular Genetics 2002 Dec 1;11(25):3231-6.

8- Regulation of the microphthalmia-associated Transcription factor gene by the Waardenburg Síndrome Type 4 gene SOX10, Carole Verastegui, Karine Bille Jean-Paul Ortonne and Robert Ballotti. The Journal of biological Chemistry. Vol. 275, No 40, Issue of October 6, pp. 30757-30760, 2000

9- Neurological Phenotype in Waardenburg Syndrome Type 4 correlates with Novel SOX10 Truncating Mutations and Expression in Developing Brain Touraine RL, Attié-Bitach T, Manceau E, Korsch E, Sarda P, Pingault V, Encha-Razavi F, Pelet A, Augé J, Nivelon-Chevallier A, Holschneider AM, Munnes M, Doerfler W, Goossens M, Munnich A, Vekemans M, Lyonnet S American Journal of Medical Genetics 2000 May;66(5):1496-503. Epub 2000 Apr 4

10- Novel Mutations of SOX10 suggest a dominant negative role in Waardenburg-Shah syndrome. Sham MH, Lui VC, Chen BL, Fu M, Tam PK. Journal of Medical Genetics, 2001 Sep;38(9):E30.



11- Pax3 functions at a nodal point in melanocyte stem cell differentiation. Lang, D.; Lu, M. M.; Huang, L.; Engelka, K. A.; Zhang, M.; Chu, E. Y.; Lipner, S.; Skoultchi, A.; Millar, S. E.; Epstein, J. A. : Nature 433: 884-887, 2005

12- A novel mutation of PAX3 in a Chinese family with Waardenburg syndrome. Qin W, Shu A, Qian X, Gao J, Xing Q, Zhang J, Zheng Y, Li X, Li S, Feng G, HeL, Molecular Vision 2006; 12: 1001-8

13- The mutational spectrum in Waardenburg syndrome Tassabehji, M.; Newton, V. E.; Liu, X.-Z.; Brady, A.; Donnai, D.; Krajewska-Walasek, M.; Murday, V.; Norman, A.; Obersztyn, E.; Reardon, W.; Rice, J. C.; Trembath, R.; Wieacker, P.; Whiteford, M.; Winter, R.; Read, A. P. : Human Molecular Genetics. 4: 2131-2137, 1995.

14- Two different PAX3 gene mutations causing Waardenburg syndrome type I. Wildhardt, G.; Winterpacht, A.; Hibert, K.; Menger, H.; Zabel, B. : Molecular Cellular Probes 10: 229-231, 1996.

15- Mutations in PAX3 that cause Waardenburg syndrome type I: ten new mutations and review of the literature. Baldwin, C. T.; Hoth, C. F.; Macina, R. A.; Milunsky, A. : American Journal of Medical . Genetics. 58: 115-122, 1995.

16- Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene Tassabehji, M.; Read, A. P.; Newton, V. E.; Harris, R.; Balling, R.; Gruss, P.; Strachan, T. :Nature 355: 635-636, 1992.

17- Waardenburg syndrome Type 1, Ali Karaman MD, Cihangir Aliagaoglu, Md. Dermatology Online Journal 12(3):21 <http://dermatology.cdlib.org>

18- Waardenburg's syndrome: a comparison of biometric indices used to diagnose lateral displacement of the inner canthi. Newton, V. E. :Scandinavian Audiology. 18: 221-223, 1989.

19- 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 Farrer, L. A.; Grundfast, K. M.; Amos, J.; Arnos, K. S.; Asher, J. H., Jr.; Beighton, P.; Diehl, S. R.; Fex, J.; Foy, C.; Friedman, T. B.; Greenberg, J.; Hoth, C.; Marazita, M.; Milunsky, A.; Morell, R.; Nance, W.; Newton, V.; Ramesar, R.; San Agustin, T. B.; Skare, J.; Stevens, C. A.; Wagner, R. G., Jr.; Wilcox, E. R.; Winship, I.; Read, A. P. : American Journal of Genetics. 50: 902-913, 1992.