

Zusammenfassung

Das Waardenburg-Syndrom ist eine klinisch und genetisch heterogene Erkrankung, die bei einem Teil der Anlageträger mit den typischen Ausprägungen von sensorineuralen Hörstörungen und Pigmentanomalien einhergeht. Derzeit sind vier unterschiedliche Typen dieser syndromalen Schwerhörigkeit bekannt und neue molekulargenetische Forschungsansätze haben bereits zur Identifikation von fünf involvierten Genen geführt (PAX3, MITF, SOX10, EDN3, EDNRB). Anhand der klinischen Kriterien und der zur Zeit bekannten Gene für dieses Syndrom ist daher eine Differenzierung und Klassifikation bereits heute möglich.

Schlüsselwörter

Syndromale Schwerhörigkeit, Pigmentstörung, Waardenburg-Syndrom

Waardenburg-Syndrome

Summary

Waardenburg syndrome is a clinically and genetically heterogenous disorder, which is predominantly characterized by a combination of sensorineural hearing loss and pigmentary abnormalities. So far, four types of Waardenburg syndrome have been described and five involved genes have been identified (PAX3, MITF, SOX10, EDN3, EDNRB). Based on the clinical criteria and the identified genes it is possible to search for the disease causing mechanism, and to counsel the affected families and patients.

Keywords

Syndromic hearing loss, auditory-pigmentary disorder, Waardenburg syndrome

Einleitung

Das Waardenburg-Syndrom (WS) ist eine der häufigsten syndromalen Schwerhörigkeitsformen und nimmt ca. 2,4 % aller genetisch bedingten Hörstörungen ein (Waardenburg, 1951, Hageman und Delleman, 1977). Es handelt sich um ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, welches definiert wird durch Pigmentanomalien der Haut, der Haaren, der Augen sowie Gesichtsdysmorphien (Tabelle 1). Die Hörstörung bei Betroffenen ist äußerst variabel und wird auf eine Fehlfunktion der Stria vascularis, welche Melanozyten beinhaltet, zurückgeführt. Melanozyten sind hierbei essentiell für den Aufbau eines endocochleären Potentials im Innenohr und damit des Hörprozesses. Ohne diese Zellen kommt es zu einer Degeneration des Innenohres. Die Melanozyten, ausser den retinalen Pigmentzellen, stammen aus der Neuralleiste und wandern im Laufe der Entwicklung in verschiedene Körperorgane. Daher geht dieses Syndrom mit einer Vielzahl möglicher weiterer Manifestationen beispielsweise im Gesicht, den Gliedmaßen oder auch der enterischen Neurone einher.

Klinische Klassifizierung

Klinisch werden die verschiedenen Formen des Waardenburg-Syndroms unterschieden anhand der Dystopia canthorum (laterale Verlagerung der medialen Lidspaltenbegrenzung, bei normaler interpupillärer und äußerer Lidwinkeldistanz und Dystopie der Tränenpunkte), den Haupt- und Nebenmerkmalen sowie weiterer charakteristischer Phänotypmerkmale. Dysto-

Tab 1 Kriterien zur klinischen Einordnung unterschiedlicher Typen des Waardenburg-Syndroms

Hauptkriterien	Nebenkriterien
1. Sensorineurale Schwerhörigkeit	1. Hypo-/Hyperpigmentierung der Haut
2a. Heterochromatie der Iris	2. Synophrys
2b. Partielle Heterochromatie	3a. Breite Nasenwurzel
2c. Hypopigmentierung und Hypoplasie des Irisstromas	3b. Abwesenheit des nasofrontalen Winkels
3a. Weisse Stirn- oder Schläfensträhne	4. Hypoplasie der Nasenflügel
3b. Vorzeitiges Ergrauen der Haare etwa um das 20. Lebensjahr	3b. Pigmentanomalie der Haare (weitere Körperpartien)
4. Ein Verwandter 1. oder 2. Grades mit zwei oder mehr Kriterien 1–3	Obstipation
	Tiefe vordere Haarlinie

Tab 2 WS-assoziierte Gene und deren Funktion

Gen	Lok.	Protein	Funktion	WS-Typ	OMIM
PAX3	2q35	PAX3	Transkriptionsfaktor	I / III	193500/148820
MITF	3p14.1-12.3	MITF	Transkriptionsfaktor	II	193510
SOX10	22q13.1	SOX10	Transkriptionsfaktor	Shah	277580
EDNRB	13q22	Endothelin Rezeptor	Rezeptor	IV / M. Hirschsprung II	131244
EDN3	20q13.2-13.3	Endothelin	Ligand	IV	277580

pia canthorum wird diagnostiziert, wenn der sogenannte W-Index > 1.95 ist. Dieser errechnet sich aus den folgenden Formeln:

$$\begin{aligned} W\text{-Index} &= X+Y+A/B; \\ X &= (2A-0.2119C-3.909)/C; \\ Y &= (2A-0.2479B-3.909)/B; \end{aligned}$$

A = Distanz der inneren Augenwinkel
B = Distanz der äußeren Augenwinkel
C = Distanz der Pupillen

Waardenburg-Syndrom Typ I

Waardenburg-Syndrom (WS) Typ 1 ist klinisch von den anderen WS-Formen durch Dystopia canthorum zu unterscheiden. Bei einem Patienten wird der Typ1 WS diagnostiziert, wenn 2 Hauptkriterien oder 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien (Tabelle 1) nachzuweisen sind. Aufgrund des autosomal dominanten Vererbungsmodus sind hierbei meist weitere Familienmitglieder betroffen.

Waardenburg-Syndrom Typ II

Waardenburg-Syndrom Typ II wird bei Patienten diagnostiziert, wenn 2 Hauptkriterien vorliegen, wobei die Dystopia canthorum nicht vorliegen darf (Liu, 1995). Das vorzeitige Ergrauen wird dagegen als Hauptkriterium gezählt. Klinisch wird eine mittel- bis hochgradige sensorineurale Schwerhörigkeit häufiger bei Typ 2 als bei Typ 1 diagnostiziert. Ansonsten ist der Phänotyp dem Typ 1 bis auf die Dystopia canthorum sehr ähnlich.

Seltene Formen des Waardenburg-Syndroms

Klein-Waardenburg-Syndrom (Typ III)

Neben Pigmentanomalien und auditiven Defiziten geht das Klein-Waardenburg-Syndrom (Typ III) einher mit Kontrakturen der Extremitäten (vornehmlich Finger, Ellbogen) sowie Hypoplasien der Extremitäten (Klein, 1983). Trotz des autosomal dominanten Vererbungsmodus sind bisher jedoch meist nur Einzelfälle beschrieben worden.

Shah-Waardenburg-Syndrom (Typ IV)

Das Shah-Waardenburg-Syndrom (Typ IV) weist klinisch neben dem Hirschsprung-Syndrom dieselben Symptome wie das Typ II Waardenburg-Syndrom auf (Shah, 1981). Es wird vornehmlich autosomal rezessiv vererbt. Der Typ IV ist jedoch sehr selten und tritt meist nur in Einzelfällen auf.

Genetische Aspekte

Waardenburg-Syndrom Typ I

Genetisch lassen sich bei Patienten mit Typ 1 in erster Linie funktionseinschränkende Mutationen im PAX3 Gen nachweisen (Tassabehji, 1992, Baldwin, 1992, Read, 2000), wobei die meisten Mutationen spezifisch für die jeweiligen Familien mit Waardenburg-Syndrom sind (Tabelle 2). Trotz der gleichen Mutation ist der Phänotyp zwischen den betroffenen Familienmitglieder sehr variabel, so dass im Rahmen einer pränatalen Diagnostik mit erfolgtem Mutationsnachweis keine sichere Aussage über den klini-

schen Schweregrad gegeben werden kann. Anhand von Funktionsstudien der „*Spotch mouse*“ mit Mutation im PAX3-Gen ist nunmehr bekannt, dass es sich um einen Transkriptionsfaktor handelt, welcher stark in der Neuralleiste im Embryo exprimiert ist und eine Vielzahl von Genen kontrolliert, unter anderem MET, MYOD und MITF.

Waardenburg-Syndrom Typ II

Hierbei handelt es sich um eine heterogene Form des Waardenburg-Syndroms, wobei bis zu 10 % aller Fälle auf Mutationen im MITF Gen zurückzuführen sind (Read, 2000). Derzeit wird nach weiteren Genen dieses WS-Typs gesucht.

Seltene Formen des Waardenburg-Syndroms

Das Klein-Waardenburg-Syndrom (Typ III) ist genetisch ebenfalls mit Mutationen im PAX3-Gen assoziiert (Read, 2000). Die Befunde der Extremitäten werden auf die transkriptionelle Kontrolle von PAX3 auf MYOD und MET zurückgeführt. Diese zwei Gene bzw. deren Proteine sind wesentlich beteiligt bei der Entwicklung der Extremitätenmuskulatur (Rawls, 1997).

Shah-Waardenburg-Syndrom (Typ IV) wird auf Mutationen im EDN3, EDNRB und SOX10-Gen zurückgeführt.

Beteiligte Transkriptionsfaktoren

Im Falle des Waardenburg-Syndroms konnte bereits ein Zusammenhang zwischen den Transkriptionsfaktoren SOX10, PAX3 und MITF bezüglich der Symptome der Erkrankung hergestellt werden. So wird MITF durch SOX10

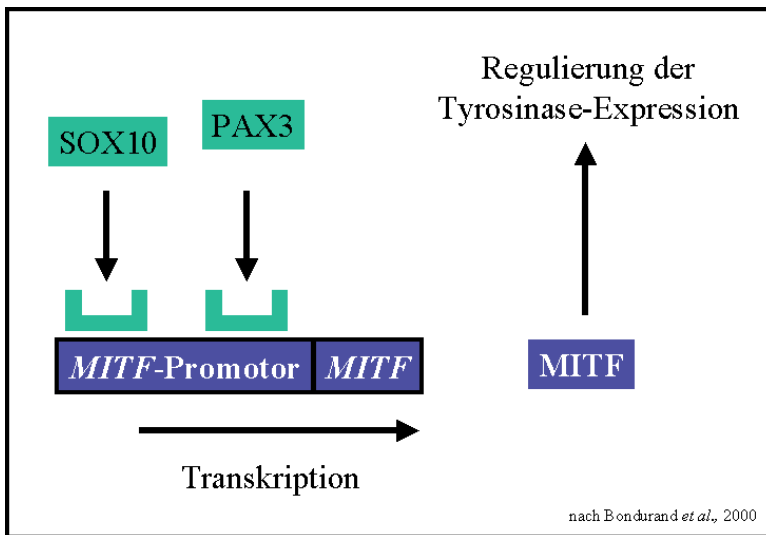


Abb 1 Zusammenfassung dreier Transkriptionsfaktoren bei der Regulierung der Tyrosinase-Expression

und PAX3 reguliert und bewirkt selber einen Anstieg der Tyrosinase-Expression (Abbildung 1). Die Tyrosinase ist ein Schlüsselenzym in der Melanogenese und Melanozytendifferenzierung. Die Melanozyten sind außerdem für den Erhalt des endocochleären Potentials von Bedeutung. Die beiden Hauptsymptome des Waardenburg-Syndroms, die Schwerhörigkeit und die Pigmentierungsanomalien, können somit durch Mutationen in diesen drei Genen bereits erklärt werden.

Gefördert aus Mitteln der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung, des IZKF Tübingen (IA1) und der Deutschen Luft- und Raumfahrtgesellschaft.

Literatur

Baldwin CT, Hoth CF, Arnos JA, da-Silva EO, Milunsky A (1992) An exonic mutation in the HuP2 paired domain gene causes Waardenburg's syndrome. *Nature* 355: 637-638.

Bondurand N, Pingault V, Goerich D E, Lemort N, Sock E, Le Caignec C, Wegner M, Goossens M. (2000) Interaction among SOX10, PAX3 and MITF, three genes altered in Waardenburg syndrome. *Hum. Molec. Genet.* 9: 1907-1917.

Farrer LA, Grundfast KM, Arnos J, et al (1992) Waardenburg syndrome (WS) type 1 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

Hageman M, Delleman J (1977) Heterogeneity in Waardenburg syndrome. *Am J Hum Genet* 29: 468-485.

Klein D (1983) Historical background and evidence for dominant inheritance of the Klein-Waardenburg syndrome (type III). *Am J Hum Genet* 14: 231-239.

Liu XZ, Newton VE, Read AP (1995) Waardenburg syndrome type 2: phenotypic findings and diagnostic criteria. *Am J Hum Genet* 55: 95-100.

Newton VE (1990) Hearing loss and Waardenburg syndrome: implications for genetic counselling. *J Laryngol Otol* 104: 97-103

Rawls, A; Olson EN (1997) MyoD meets its maker. *Cell.* 1997 Apr 4;89(1):5-8.

Shah KN, Dala SJ, Sheth PN, Joshi NC, Ambani LM (1981) White forelock, pigmentary disorder of the irides and long segment Hirschsprung disease: possible variant of Waardenburg syndrome. *J Pediatr* 99:423-425

Tassabehji M, Read AP, Newton VE, et al (1992) Waardenburg syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. *Nature* 355: 635-636

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

Read A, Newton VE (1997) Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 34: 656-665

Read A (2000) Waardenburg-Syndrome. In: *Genetics in Otorhinolaryngology. Adv of Oto-Rhino-Laryngology*, Vol 567, 32-38

Waardenburg PJ (1951) 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* 3: 191-253

Korrespondenzadresse

Dr. med. Markus Pfister
Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Straße 5
72076 Tübingen
Tel. 07071-29-83821
Fax 07071-29-3311
mpfister@hgmp.mrc.ac.uk