

Syndrome de Waardenburg de type II

Auteurs : Docteur Laurence Faivre¹, Professeur Michel Vekemans

Date de création : decembre 1997

Mises à jour : septembre 1998

septembre 2001

mai 2003

Editeur scientifique : Professeur Didier Lacombe

¹CHU Hôpital d'Enfants, 10 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny BP 77908, 21079 Dijon Cedex, France. laurence.faivre@chu-dijon.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Critères diagnostiques / Définition](#)

[Diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Description clinique](#)

[Modes de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

Les syndromes de Waardenburg font partie des syndromes de surdité avec anomalies de la pigmentation. Leur incidence est de 1/270.000 naissances. Ils se distinguent par leur transmission autosomique dominante et leur dépigmentation inhomogène. Le syndrome de Waardenburg de type II (de type IIA si lié au locus 3p13, de type IIB si non lié au locus 3p13) est un groupe hétérogène se différenciant du syndrome de Waardenburg de type I par l'absence de dystopie des canthi. La présence d'une histoire familiale de surdité congénitale ou d'anomalies de la pigmentation est très importante pour le diagnostic. Des mutations dans le gene MITF sont retrouvées dans le type IIA. L'appareillage de la surdité et la prise en charge des malformations associées sont recommandés.

Mots-clés

surdité, hypopigmentation, gène MITF, locus 3p13

Nom de la maladie et ses synonymes

Syndrome de Waardenburg de type II (de type IIA si lié au locus 3p13, de type IIB si non lié au locus 3p13)

Nom des maladies exclues

Syndrome de Waardenburg de type I, de type III, Syndrome de Shah-Waardenburg, Autres neurocristopathies, Surdités non syndromiques

Critères diagnostiques / Définition

Le syndrome de Waardenburg de type II (WS II) est un groupe hétérogène se différenciant du syndrome de Waardenburg de type I par l'absence de dystopie des canthi. La présence d'une histoire familiale de surdité congénitale ou d'anomalies de la pigmentation est très importante pour le diagnostic.

Diagnostic différentiel

La surdité est plus fréquente et plus sévère que dans le type I. L'hétérochromie irienne est également plus fréquente que dans le type I.

Incidence

Elle est non chiffrée mais semble moins importante que dans le type I.

Description clinique

On retrouve

- une surdité neurosensorielle (77% des cas)
- des anomalies de la pigmentation des yeux (47% des cas)
- d'autres anomalies de la pigmentation à type de mèche blanche (29%), de blanchissement prématuré des cheveux (27%), de dépigmentation irrégulière de la peau (15%)
- une absence de dysmorphie faciale
- d'autres malformations associées communes au type I en dehors de l'absence d'anomalies de fermeture du tube neural et de fentes labiales et palatines.

Modes de prise en charge incluant les traitements

La prise en charge est identique au type I c'est à dire appareillage de la surdité, et prise en charge des malformations associées.

Etiologie

Ce syndrome est une anomalie primaire des mélanocytes touchant l'oreille, les yeux, les cheveux et la peau. Les mutations sont retrouvées dans le gène *MITF* (Microphthalmia associated Transcription Factor) localisé en 3p13 chez 15% des malades. Ce gène code pour un facteur de transcription qui transactive le gène de la tyrosinase, une enzyme clef de la mélanogenèse, également impliquée dans la différenciation mélanocytaire. Une absence de mélanocytes affecte la pigmentation de la peau, des yeux, des cheveux, et la fonction auditive de la cochlée.

Méthodes de diagnostic biologique

La recherche d'une mutation est possible dans le gène *MITF* mais elle ne sera retrouvée que dans un faible pourcentage de cas.

Conseil génétique

Ce syndrome est autosomique dominant à pénétrance et expressivité variable inter et intrafamiliale.

On constate une hétérogénéité génétique et il ne semble pas qu'il existe une corrélation génotype-phénotype évidente.

Diagnostic prénatal

Il est possible dans les rares cas ou une

mutation serait identifiée dans une famille, mais il est très discutable éthiquement.

Questions non résolues et commentaires

La découverte des mutations dans le gène *MITF* a été possible grâce au modèle murin microphthalmia qui présente un pelage blanc, des yeux hypoplasiques et non pigmentés, une ostéopétrose et une surdité.

Une mutation de *MITF* a également été retrouvée dans une famille avec un syndrome de Tietz-Smith (surdité et dépigmentation uniforme). Quelques familles dans lesquelles certains patients présentent la coexistence d'un syndrome de Waardenburg de type II et un albinisme oculaire ont été rapportées. Des études moléculaires ont montré que ces individus étaient porteurs de mutations à l'état hétérozygote ou homozygote d'un polymorphisme dans le gène de la tyrosinase entraînant une réduction de l'activité catalytique de la tyrosinase, ils sont également porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote dans le gène *MITF*, en faveur du phénomène de digénisme.

Références

Liu XZ, Newton VE, Read A. Waardenburg syndrome type II: Phenotypic findings and diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995; 55: 95-100.

Morell R, Spritz RA, Ho L, et al. Apparent digenic inheritance of Waardenburg syndrome type 2 (WS2) and autosomal recessive ocular albinism (AROA). *Hum Molec Genet* 1997; 6: 659-664.

Pardono, E.; van Bever, Y.; van den Ende, J.; Havrenne, P. C.; Iughetti, P.; Maestrelli, S. R. P.; Costa F, O.; Richieri-Costa, A.; Frota-Pessoa, O.; Otto, P. A. : Waardenburg syndrome: clinical differentiation between types I and II. *Am. J. Med. Genet.* 2003, 117A: 223-235.

Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 656-665.

Reynolds JE, Meyer JM, Landa B, et al. Analysis of variability of clinical manifestations in Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 57: 540-547.

Tachibana M, Takeda K, Nobukuni Y, et al. Ectopic expression of MITF, a gene for Waardenburg syndrome type 2, converts fibroblasts to cells with melanocytes characteristics. *Nat Genet* 1996; 14: 50-54.

Tassabehji M, Newton VE, Lui XZ, et al. The mutational spectrum in Waardenburg syndrome. *Hum Molec Genet* 1995; 4(11): 2131-2137.

Tassabehji M, Newton VE, Read A. Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in human microphthalmia (*MITF*) gene. *Nat gen* 1994; 8: 251-255.