

Síndrome de Waardenburg Tipo 1 Coexistindo com Glaucoma Unilateral: Relato de Caso

Lucas Linhares Pierre ^{1,*}, Ana Camille Feijão Cisne ¹, Lara Linhares Pierre ¹, Paulo de Tarso Ponte Pierre-Filho ^{2,*}

¹ Escola de Medicina da UNINTA, Sobral, Ceará, Brasil.

² Clínica de Oftalmologia Pierre, Sobral, Ceará, Brasil.

* Correspondência: paulopierre@hotmail.com.

Resumo: A síndrome de Waardenburg (SW) é um distúrbio raro do desenvolvimento das células da crista neural, classificado em quatro principais fenótipos clínicos e genéticos. A variedade e a gravidade dos sinais e sintomas associados podem variar amplamente entre os casos. Existem poucos relatos de SW associada a distúrbios oculares. Neste estudo, descrevemos um caso de SW tipo 1 associada ao glaucoma de ângulo aberto e enfatizamos a importância da observação de comorbidades que podem coexistir com a síndrome. O diagnóstico e a intervenção precoces podem levar a melhores desfechos.

Palavras-chave: Síndrome de Waardenburg; Manifestações Oculares; Glaucoma; Aconselhamento Genético; Relato de Caso.

Citação: Pierre LL, Cisne ACF, Pierre LL, Pierre-Filho PTP. Síndrome de Waardenburg Tipo 1 Coexistindo com Glaucoma Unilateral: Relato de Caso. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):bjcr166.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr166>

Recebido: 16 Fevereiro 2026

Aceito: 4 Março 2026

Publicado: 7 Março 2026



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

A síndrome de Waardenburg (SW) é uma entidade clínica genética rara, com uma variedade de manifestações que podem produzir perda auditiva neurossensorial, distúrbios pigmentares da pele, do cabelo e dos olhos, além de defeitos em tecidos derivados da crista neural. Foi descrita pela primeira vez pelo oftalmologista holandês Petrus Johannes Waardenburg no American Journal of Human Genetics em 1951. A incidência da síndrome é de aproximadamente 1:42.000 nascimentos em todo o mundo, sem preferência por raça ou sexo [1].

Ela é responsável por mais de 2% de todas as perdas auditivas congênitas, que é a manifestação clínica mais comum da SW. Essa síndrome é classificada em quatro tipos, de acordo com suas características e sinais adicionais: SW1, SW2, SW3 e SW4 [2]. Os critérios diagnósticos para SW1 foram propostos pelo Consórcio de Waardenburg em 1992 [3], incluindo cinco critérios maiores e cinco critérios menores (Tabela 1). A presença de pelo menos dois critérios maiores, ou um critério maior associado a pelo menos dois critérios menores, é necessária para o diagnóstico de SW.

Tabela 1. Critérios diagnósticos para Síndrome de Waardenburg tipo 1^a.

Critérios Maiores	Critérios Menores
Distopia cantorum; índice W >1,95 (Figura 1)	1. Leucoderma congênito
Distúrbios pigmentares da íris	2. Sinófris ou alargamento medial das sobrancelhas
Hipopigmentação capilar	3. Raiz nasal alta e larga
Perda auditiva neurossensorial congênita	4. Cabelos grisalhos precoces (<30 anos)

Parente de primeiro grau afetado

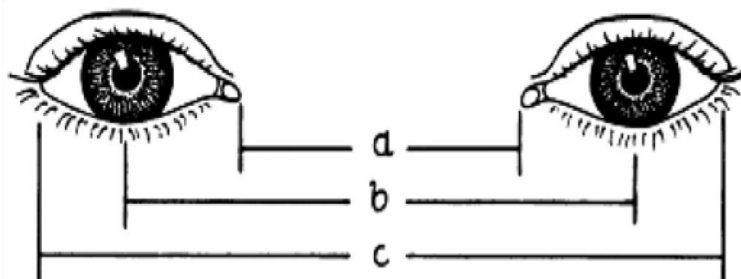
5. Hipoplasia das asas do nariz

^a Criteria proposed by the Waardenburg Consortium [3].

A distopia cantorum é a característica oftalmológica mais frequente da SW1, seguida pela hipopigmentação da íris e da retina. A SW2 é caracterizada por perda auditiva neurossensorial congênita, distúrbios pigmentares da íris e hipopigmentação capilar, porém não apresenta distopia cantorum. A SW3 é semelhante à SW1, mas está associada a anormalidades musculoesqueléticas. A SW4 está associada às características da doença de Hirschsprung e também é chamada de SW de Shah [2,3].

A maioria dos casos de SW1 e SW2 é herdada de forma autossômica dominante; a SW3 pode ser esporádica ou autossômica dominante; e a SW4 é herdada de forma autossômica recessiva [4]. A distopia cantorum refere-se ao aumento da distância entre os cantos mediais das pálpebras (cantos internos), enquanto a distância interpupilar permanece normal, sendo identificada pelo cálculo do índice de Waardenburg (índice W) (Figura 1), baseado na distância entre os cantos internos, as pupilas e os cantos externos dos olhos. Um índice $W > 1,95$ em caucasianos [3] e $> 2,10$ em chineses indica distopia [5]. As manifestações clínicas altamente variáveis da SW, decorrentes de variações na expressividade dos genes afetados, mesmo dentro de uma mesma família, tornam difícil alcançar um diagnóstico definitivo.

Figura 1. Medidas oculares necessárias para calcular o índice W (em milímetros). Distância intercantal interna (A), distância interpupilar (B) e distância intercantal externa (C). Um resultado com índice W superior a 1,95 é consistente com o diagnóstico de distopia cantorum.



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

$$Y = [2a - (0.2479b + 3.909)]/b.$$

$$W \text{ index} = X + Y + a/b$$

Glaucoma é um grupo de doenças caracterizadas como uma neuropatia óptica degenerativa com escavação da cabeça do nervo óptico, sendo uma das principais causas de cegueira em todo o mundo [6]. O glaucoma primário de ângulo aberto é frequentemente uma doença não reconhecida devido ao seu curso lento e à ausência de sintomas. Devido ao seu potencial de causar perda visual permanente, é importante compreender como condições sistêmicas podem estar associadas ou aumentar o risco de desenvolvimento dessa condição.

Os estudos que relatam manifestações oculares da síndrome de Waardenburg são poucos, concentrando-se principalmente nas anormalidades da íris. Relatos raros descreveram detalhes de achados de fundo de olho ou glaucoma [7-10]. Neste trabalho, descrevemos um caso de SW1 associado ao glaucoma de ângulo aberto e enfatizamos a importância da observação detalhada de comorbidades que podem coexistir com a síndrome.

2. Relato de Caso

Um homem de 41 anos apresentou-se ao nosso serviço para um exame oftalmológico de rotina. O exame físico revelou hipertricose na parte medial das sobrancelhas (sinófris) e distopia cantorum; o índice W foi de 1,97. Não foram encontradas hipopigmentação da pele ou do cabelo. No exame oftalmológico, o paciente era emétrope e apresentava acuidade visual de 1,0 em ambos os olhos (AO). Os movimentos oculares estavam livres em todas as direções. Havia heterocromia total da íris. A íris direita era marrom e a íris esquerda era azul (Figura 2). As pupilas eram redondas e de tamanho igual. A pressão intraocular (PIO) foi de 18 mmHg no olho direito (OD) e 25 mmHg no olho esquerdo (OE).

Figura 2. Heterocromia da íris com hipocromia no olho esquerdo, distopia cantorum e sinófris.



A gonioscopia mostrou ângulos abertos com ampla banda do corpo ciliar em ambos os olhos (AO). O fundo ocular direito era mais escuro que o esquerdo, e foi observada escavação da cabeça do nervo óptico no olho esquerdo (Figura 3). A tomografia de coerência óptica (OCT) mostrou perda difusa da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) no OE. A espessura corneana central do paciente foi de 504 μm no OD e 499 μm no OE. Foi iniciado tratamento com latanoprostá tópica 0,005% uma vez ao dia e, no acompanhamento após um mês, a pressão intraocular estava normal. A audiometria mostrou perda auditiva neurossensorial bilateral, mais grave no lado esquerdo (Figura 4).

Não havia histórico de trauma ocular, uso de medicamentos tópicos ou sistêmicos, malformações dos membros superiores ou doença de Hirschsprung. Um diagnóstico provável de SW1 foi estabelecido com base na história, nos achados clínicos e na audiometria. Infelizmente, o paciente e seus pais não realizaram testes genéticos. Segundo o paciente, ele possui seis irmãos, um dos quais apresentava heterocromia e perda auditiva.

Figura 3. A. Imagem de fundo de olho mostrando fundo normal no olho direito; B. mostrando fundo salmão e hipopigmentado devido à falta de pigmentação na camada do epitélio pigmentar da retina (EPR) (seta branca), e cabeça do nervo óptico escavada de aspecto glaucomatoso. As setas pretas indicam a extensão da escavação na cabeça do nervo óptico.

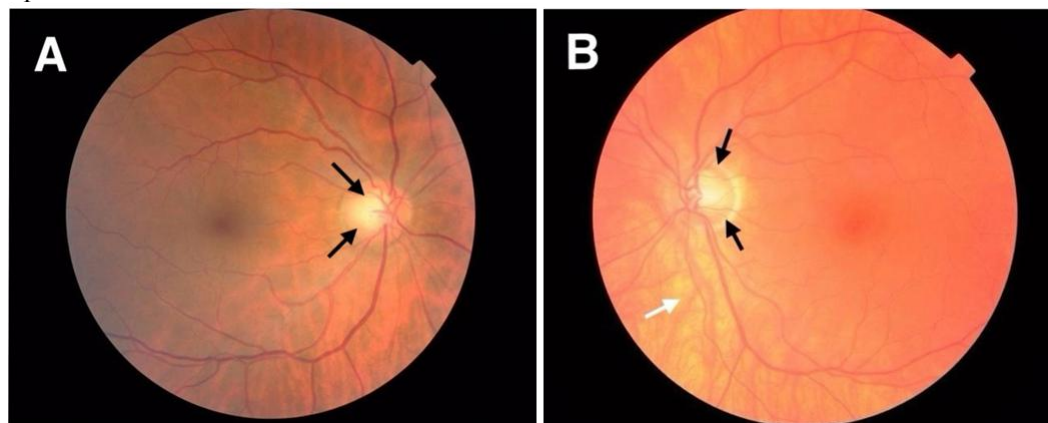
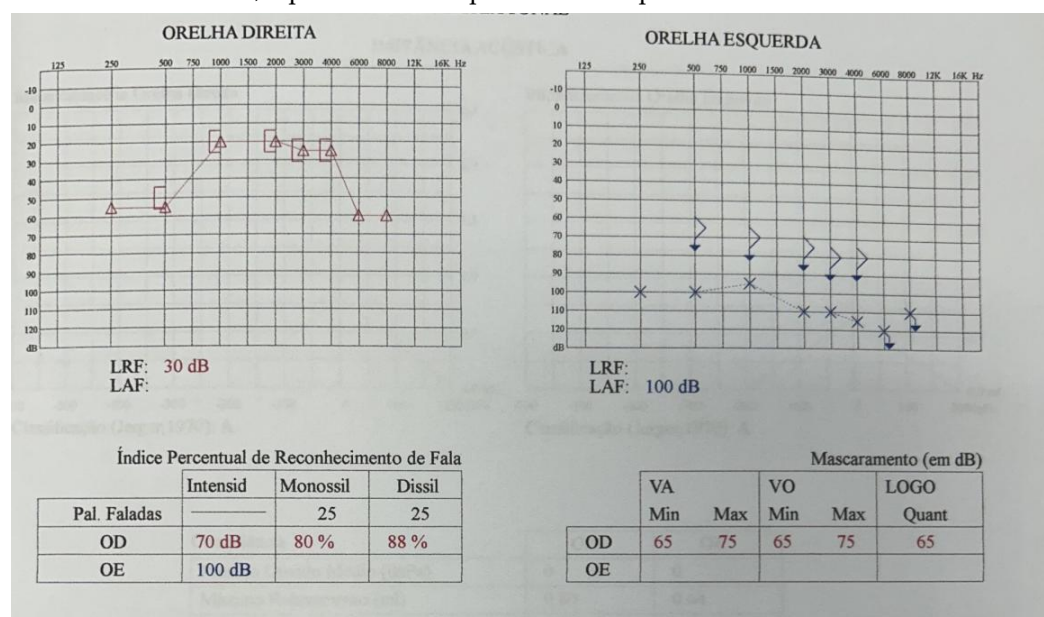


Figura 4. Audiometria mostrando perda auditiva neurossensorial em 250 Hz, 500 Hz, 6 kHz e 8 kHz à direita, e perda auditiva profunda à esquerda.



3. Discussão

As características fenotípicas da SW podem ser reconhecidas imediatamente ou logo após o nascimento. Testes genéticos para confirmação do diagnóstico estão disponíveis [9]; entretanto, o diagnóstico da SW pode ser feito clinicamente, de acordo com os critérios do Consórcio de Waardenburg [3]. A síndrome é causada por mutações em vários genes, incluindo o gene paired box (PAX3), o fator de transcrição associado à microftalmia (MITF), o ligante do KIT (KITLG), o homolog 2 do snail (SNAI2), a endotelina 3 (EDN3), o receptor do tipo B da endotelina (EDNRB) e o sex determining region y-box-10 (SOX10) [11]. A mutação no gene PAX3 é principalmente responsável pelas características clínicas da SW1 e SW3, enquanto mutações nos genes MITF, KITLG, SOX10 e SNAI2 são identificadas na SW2. Mutações genéticas em EDN3 e EDNRB têm sido implicadas na SW4.

Embora ainda não totalmente compreendido, todos esses genes estão envolvidos na divisão e migração das células da crista neural durante o desenvolvimento embrionário, incluindo melanócitos da pele e do ouvido interno, células da glia e neurônios dos sistemas nervosos periférico e entérico, além de parte do tecido esquelético craniofacial [2]. Na SW1, o PAX3 é o gene mais patogênico, resultando em desenvolvimento anormal da crista neural durante o desenvolvimento inicial. Até o momento, dezenas de mutações no PAX3 foram identificadas, incluindo mutações missense, mutações de mudança de quadro de leitura (frameshift) e inserções/deleções. De acordo com os critérios diagnósticos da SW1 [3], neste caso estavam presentes quatro características de critérios maiores (perda auditiva neurossensorial, distopia cantorum, pigmentação anormal da íris e parente de primeiro grau afetado) e um critério menor (sinófris).

A heterocromia da íris é encontrada em 47% dos indivíduos com SW e pode ser completa ou parcial. Na heterocromia completa, cada íris possui uma cor diferente, enquanto na heterocromia parcial a área de coloração diferente da íris geralmente forma um segmento radial. Os casos bilaterais podem ser simétricos ou assimétricos. Nosso paciente apresentava heterocromia completa. A perda auditiva (77%) possui caráter neurossensorial e geralmente não é progressiva, variando de leve a profunda. Indivíduos com SW1 apresentam essa condição com maior frequência, maior gravidade e maior probabilidade de forma bilateral. Em contraste com a identificação tardia da perda auditiva, a heterocromia da íris pode sugerir um diagnóstico precoce de SW [12]. O alargamento medial das sobrancelhas ou sinófris foi observado em nosso caso. Essa característica é encontrada em cerca de 63–73% dos pacientes com SW.

Embora o padrão de pigmentação do fundo de olho não seja considerado critério diagnóstico para SW [12], anormalidades pigmentares do fundo foram encontradas em aproximadamente um terço dos pacientes com SW [13]. Müllner-Eidenböck et al. [14] consideram a alteração da pigmentação do fundo como parte integrante dessa síndrome, com conexões ipsilaterais entre a íris e o fundo ocular. As anormalidades da íris na SW foram documentadas em microscopia eletrônica como representando menor número de melanócitos na região azul hipopigmentada em comparação com a região marrom normal, e uma redução substancial no tamanho dos melanossomos na região azul, o que se acredita estar relacionado a um defeito na migração das células da crista neural e na produção de melanina. Os achados oculares anormais são diversos na SW. Pacientes com hipopigmentação do epitélio pigmentar da retina sem hipoplasia macular podem não apresentar redução da acuidade visual na SW [15], como observado em nosso caso.

Manifestações oculares, como estrabismo, telecanto, catarata, glaucoma, maculopatia e oclusão de ramo da veia retiniana, já foram descritas e podem ser os primeiros sinais detectados [7–16]. Esses olhos devem ser examinados cuidadosamente e, se necessário, tratados prontamente para minimizar qualquer risco de complicações. O manejo costuma ser desafiador e requer uma abordagem multidisciplinar, de acordo com o envolvimento de diferentes sistemas e a gravidade da doença.

Casos anteriores descreveram associação entre SW e aumento do risco de glaucoma [7–9]. Poucos estudos relataram glaucoma unilateral em pacientes com SW1 [17–19], enquanto Nork et al. [20] e Gupta e Aggarwal [7] relataram casos de SW com glaucoma bilateral apresentando ângulos iridocorneanos estreitos e abertos, respectivamente. Abdelrahman e Amin [8] descreveram um caso de SW associado a glaucoma juvenil de ângulo aberto em um homem egípcio de 20 anos. Essa associação deve ser investigada em um número maior de casos de SW. Um possível mecanismo seria o fato de que tanto os melanócitos oculares quanto as estruturas do ângulo iridocorneano, como o corpo ciliar e a malha trabecular, derivam das células da crista neural. Um defeito na pigmentação pode, portanto, levar a anormalidades do desenvolvimento dessas estruturas. Embora distúrbios do desenvolvimento do segmento anterior do olho possam ser influenciados pela crista neural, nem dispersão pigmentar nem malformação angular do desenvolvimento, como observado na síndrome de Axenfeld-Rieger, foram observadas neste paciente. A

contribuição da principal crista neural craniana para o desenvolvimento ocular inclui o mesênquima periocular, que contribui para a formação do corpo ciliar e do estroma da íris, bem como da malha trabecular.

Nosso paciente apresentou pressão intraocular elevada, aumento da relação escavação/disco e diminuição da CFNR na OCT atribuída ao glaucoma. Ele foi tratado com colírios antiglaucomatosos e necessitou de acompanhamento regular. Esse achado sugere que não apenas anormalidades externas, mas também um exame oftalmológico detalhado deve ser realizado, e o glaucoma deve ser investigado, para evitar atrasos no diagnóstico e no tratamento em pacientes com SW.

4. Conclusão

A SW apresenta notável diversidade em sua apresentação clínica. Embora o glaucoma não tenha sido considerado uma característica associada a essa síndrome, a crista neural, da qual se originam as estruturas do ângulo iridocorneano, pode desempenhar um papel na patogênese da SW. A detecção e o tratamento precoces dessa condição médica podem levar a uma melhor qualidade de vida para as pessoas afetadas. Portanto, enfatizamos a importância de um exame oftalmológico completo em pacientes com heterocromia da íris, observando principalmente o padrão de pigmentação do fundo de olho, o nervo óptico e a pressão intraocular (PIO). Embora o aconselhamento genético seja recomendado para discutir os riscos de recorrência, a ausência de testes genéticos devido à preferência do paciente constitui uma limitação do presente relato.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Declaramos que a paciente aprovou sua participação no estudo mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, e que o estudo seguiu as diretrizes éticas estabelecidas pela Declaração de Helsinque.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Referência

1. Waardenburg PJ. 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.* 1951;3(3):195-253.
2. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat.* 2010 Apr;31(4):391-406. doi: 10.1002/humu.21211.
3. Farrer LA, Grundfast KM, Amos J, Arnos KS, Asher JH Jr, Beighton P, Diehl SR, Fex J, Foy C, Friedman TB, et al. 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.* 1992 May;50(5):902-13.
4. Korday C, Bhaisara B, Shah D, Shinde S, Vasu NSK, Kumar S. Waardenburg Syndrome: a rare genetic disorder in four generations of a family. *Int J Contemp Pediatr* 2019;6:2733-7. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20194766.
5. Sun LH, Li XH, Shi J, Pang XH, Hu YC, Wang XW, Wu H, Yang T. Molecular etiology and genotype-phenotype correlation of Chinese Han deaf patients with type I and type II Waardenburg Syndrome. *Sci Rep.* 2016;6:35498. doi: 10.1038/srep35498.
6. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-267. doi: 10.1136/bjo.2005.081224.
7. Gupta V, Aggarwal HC. Open angle glaucoma as a manifestation of Waardenburg's syndrome. *Indian J Ophthalmol.* 2000;48(1):49-50.
8. Abdelrahman AM, Amin RH. Juvenile open-angle glaucoma with Waardenburg syndrome: a case report. *J Glaucoma.* 2021;30(1):e1-4.
9. Zhang L, Wan Y, Wang N. Waardenburg syndrome type 4 coexisting with open-angle glaucoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2022 Jul 6;16(1):264. doi: 10.1186/s13256-022-03460-1.
10. Pierre-Filho PTP, Pierre LL. Maculopatia simétrica bilateral e heterocromia na síndrome de Waardenburg. *Rev Bras Oftalmol* 2023;82:e0052. doi: 10.37039/1982.8551.20230052.
11. Buonfiglio PI, Izquierdo A, Pace MV, Grinberg S, Lotersztejn V, Brun P, Bruque CD, Elgoyhen AB, Dalamón V. Comprehensive Approach for the Genetic Diagnosis of Patients with Waardenburg Syndrome. *J Pers Med.* 2024 Aug 27;14(9):906. doi: 10.3390/jpm14090906.

12. Liu XZ, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type II: Phenotypic findings and diagnostic criteria. *Am J Med Genet.* 1995;55(1):95-100. doi: 10.1002/ajmg.1320550123.
13. Delleman JW, Hageman MJ. Ophthalmological findings in 34 patients with Waardenburg syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1978;15(6):341-5. doi: 10.3928/0191-3913-19781101-03.
14. Müllner-Eidenböck A, Moser E, Frisch H, Read AP. Waardenburg syndrome type 2 in a Turkish family: implications for the importance of the pattern of fundus pigmentation. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1384-1386.
15. Chua SW, Mohd Khialdin S, Mustapha M, Md Din N, Yong MH. Association of type II Waardenburg syndrome with hypermetropic amblyopia. *Int J Ophthalmol* 2022;15(4):677-80.
16. Al-Najmi Y, Abdalla Elsayed MEA, Alsaggaf K, Alghamdi A, Albeedh M. Unilateral High Intraocular Pressure, Cataract, and Retinal Detachment in Waardenburg Syndrome. *Case Rep Ophthalmol.* 2023 May 12;14(1):203-208. doi: 10.1159/000529278.
17. Kadoi C, Hayasaka S, Yamamoto S. Branch retinal vein occlusion in a patient with Waardenburg syndrome. *Ophthalmologica.* 1996;210(6):354-7. doi: 10.1159/000310744.
18. Kavitha S, Gopalakrishna M. Waardenburg syndrome type 1 with unilateral glaucoma. *Indian J Med Res.* 2022 Jul;156(1):161. DOI: 10.4103/ijmr.ijmr_2594_20.
19. Al-Najmi Y, Abdalla Elsayed MEA, Alsaggaf K, Alghamdi A, Albeedh M. Unilateral High Intraocular Pressure, Cataract, and Retinal Detachment in Waardenburg Syndrome. *Case Rep Ophthalmol.* 2023 12;14(1):203-208. doi: 10.1159/000529278.
20. Nork TM, Shihab ZM, Young RS, Price J. Pigment distribution in Waardenburg's syndrome: a new hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1986;224(6):487-92. doi: 10.1007/BF02154734.