

# Pigmentación segmentaria de iris y enfermedad de Hirschsprung: a propósito de un caso

## Segmentary iris heterochromy and Hirschsprung disease: a case report

G. Benejam Torrent<sup>1</sup>, E. Santos Blanco<sup>1</sup>, P. Romero-Aroca<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oftalmología. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus. Tarragona. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Pere-Vergili. URV. Tarragona.

### Correspondencia:

Gibet Benejam Torrent

E-mail: [gibetbenejam@gmail.com](mailto:gibetbenejam@gmail.com)

### Resumen

**Introducción:** La pigmentación segmentaria de iris puede presentarse de forma aislada o asociada a otras patologías.

**Caso clínico:** Se presenta una paciente niña con enfermedad de Hirschsprung cólica total, pigmentación segmentaria de iris, déficit intelectual, agenesia de tronco cerebral y rasgos dismórficos.

**Conclusión:** La anamnesis detallada junto a una valoración oftalmológica, neurológica y genética completas son necesarias en el diagnóstico diferencial de la pigmentación segmentaria de iris en niños, que puede deberse a un variado rango de condiciones.

**Palabras clave:** Iris. Pigmentación segmentaria. Hirschsprung. Delección. EDNRB.

### Resum

**Introducció:** La pigmentació segmentària d'iris pot presentar-se de forma aïllada o associada a altres patologies.

**Cas clínic:** Es presenta una pacient nena amb malaltia de Hirschsprung còlica total, pigmentació segmentària d'iris, dèficit intel·lectual, agenèsia de tronc cerebral i trets dismòrfics.

**Conclusió:** L'anamnesi detallada junt amb una valoració oftalmològica, neurològica i genètica completes són necessàries en el diagnòstic diferencial de la pigmentació segmentària d'iris en nens, que pot ser a causa d'un variat rang de condicions.

**Paraules clau:** Iris. Pigmentació segmentària. Hirschsprung. Delecció. EDNRB.

### Abstract

**Introduction:** Segmentary iris heterochromia can occur in isolation or in association with other pathologies.

**Clinical case:** We present a patient with total colic Hirschsprung's disease, segmentary iris heterochromia, intellectual deficit, brain stem agenesis and dysmorphic features.

**Conclusion:** A detailed medical history together with a complete ophthalmological, neurological and genetic evaluation are mandatory in order to do a proper differential diagnosis of segmentary iris heterochromia in children, which may be due to a broad spectrum of conditions.

**Key words:** Iris. Segmentary heterochromia. Hirschsprung. Deletion. EDNRB

Trabajo presentado como Caso clínico en el 50è Congrés de la Societat Catalana d'Oftalmologia.

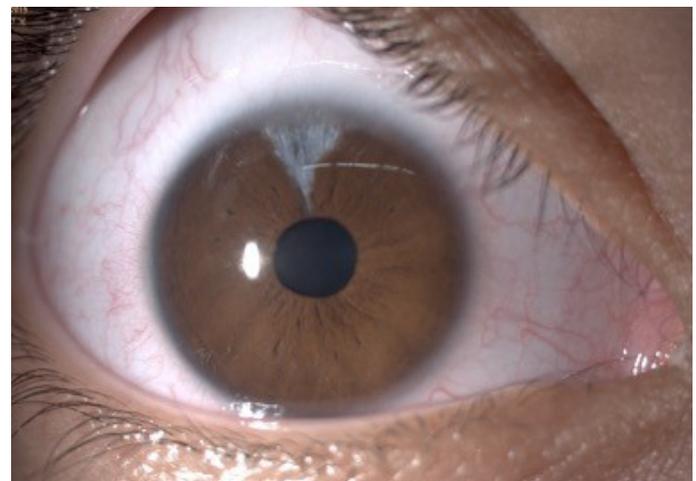
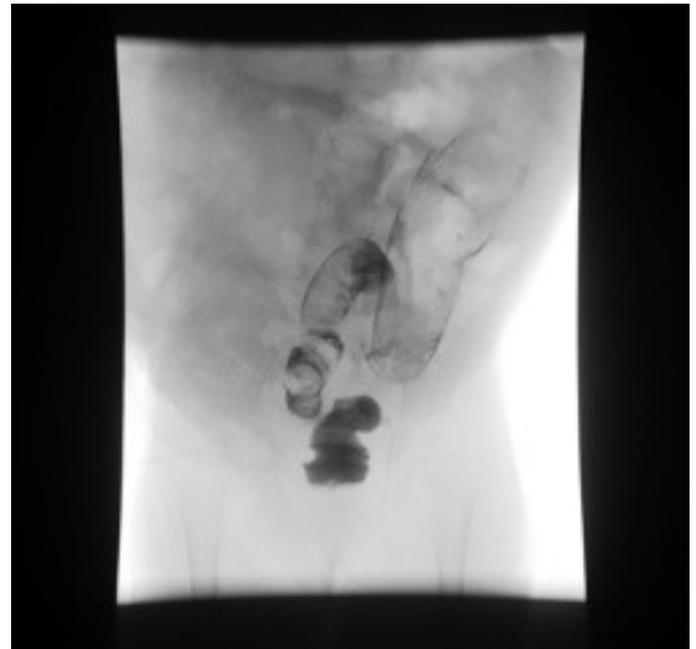
## Introducción

La asociación entre pigmentación sectorial de iris y enfermedad de Hirschsprung está descrita<sup>1</sup> y ambos se deben a defectos en el crecimiento, diferenciación y/o migración de las células de la cresta neural<sup>2</sup>. Debido a la multitud de estructuras que derivan de estas células embriológicas, las posibles manifestaciones resultantes pueden ser muy variadas y darse de forma aislada o bien agrupadas en síndromes<sup>3</sup>. Las características histológicas de la pigmentación sectorial consistirían en una disminución del estroma del iris, disminución de la pigmentación del estroma anterior y número reducido de células productoras de pigmento en las áreas afectadas.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 9 años pakistaní, hija de padres consanguíneos (primos hermanos) con enfermedad de Hirschsprung cólica total (Figuras 1 y 2), déficit intelectual leve, agenesia de tronco cerebral y rasgos dismórficos que presenta, además, como hallazgo casual hipoheterocromía sectorial de iris, sin otras alteraciones relevantes.

A la exploración oftalmológica la agudeza visual sin corrección era 8 décimas en cada ojo, con una refracción bajo cicloplejía no significativa. En posición primaria de la mirada presentaba una exoforia derecha y un nistagmus vertical en la mirada superior.



A la biomicroscopía presentaba una hipopigmentación sectorial del iris de hora 11 a 1 (Figura 3), sin otros hallazgos de interés.

La aganglionosis cólica fue demostrada mediante biopsia. En la exploración física presentaba rasgos fenotípicos consistentes en hipertelorismo, escleras azuladas, pliegues epicánticos, fosas pala-



**Figura 4.** Rasgos fenotípicos: hipertelorismo, pliegues epicánticos, nariz alargada y prognatismo, expresión de boca abierta sonriente, con rostro alzado.

tinas algo descendentes, nariz alargada y prognatismo, expresión de boca abierta sonriente, con rostro alzado y manos con dedos largos y afilados (Figura 4).

La RM craneal presentaba hallazgos sugestivos de disgenesia de tronco cerebral, con dudosa polimicrogiria perisilviana derecha, sin otros hallazgos significativos. Dado que la asociación con aganglionosis colónica podría encuadrarse dentro de las neurocrestopatías, se realizó array-CGH como primera aproximación diagnóstica y se consideró después de una revisión de la literatura de ser negativo, serían genes candidatos (y al obtener un resultado negativo de este gen, se consideraron otros genes candidatos tras revisar la literatura): EDNRB, EDN3, KIAA1279, SOX10 (Tabla 1).

El resultado del análisis array-CGH mostró la delección de aproximadamente 12Mb de la región cromosómica 13q22.1q31.1, clasificada de significado patogénico. Dicha delección implica 21

Síndrome	Gen	Mutaciones
WS4 A	EDNRB	p.Arg201X (x2), p.Arg253X, p.Lys270ArgfsX26, p.Trp336X, p.Tyr350IlefsX11, p.Glu359X
WS4 B	EDN3	p.Glu55X, p.Ala88SerfsX121 (x2), p.Cys169X
WS4 C	SOX10	p.Gln174Pro
GOSHS	KIAA1279	p.Arg90X, p.Ser200X, p.Arg202IlefsX2

WS4 A: Síndrome de Waardenburg 4 A; WS4 B: Sd. Waardenburg 4 B; WS4 C: Sd Waardenburg 4 C; GOSHS: Síndrome de Megacolon de Goldberg-Shprintzen.

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de neurocrestopatías.

genes, entre los que destaca EDNRB (MIM:131244). Además, el estudio mediante FISH de ambos progenitores es normal y descarta reordenamiento que condicione mayor riesgo de recurrencia en futura descendencia.

## Discusión

La pigmentación sectorial de iris puede presentarse de forma aislada o asociada a condiciones patológicas. En concreto, la hipoheterocromía se ha descrito asociada al síndrome de Waardenburg, Sd. De Horner, rubéola congénita, hipomelanosis de Ito, y esclerosis tuberosa<sup>4</sup>.

En particular, la delección encontrada en la paciente de 12Mb incluyendo EDNRB con frecuencia en heterocigosis es asintomática, aunque se ha descrito como causante del fenotipo de enfermedad de Waardenburg tipo 4 (Tabla 1). Para el diagnóstico de dicha entidad existen 5 criterios mayores y 5 menores. Los criterios mayores son sordera neurosensorial, anomalías pigmentarias de iris, hipopigmentación del cabello (mechón blanco), distopia cantal y familiares de primer grado afectados de Waardenburg. Los criterios menores son hipopigmentación cutánea, raíz nasal ancha, hipoplasia del ala nasal, sinofris y encanecimiento prematuro del pelo. El diagnóstico clínico requiere al menos 2 criterios mayores o un criterio mayor y uno menor. Dado que la paciente cumple un solo criterio mayor, no se puede realizar el diagnóstico clínico de Waardenburg tipo 4. Aunque, también se pueden presentar fenotipos menos graves.

La delección en EDNRB además se ha reportado como responsable de enfermedad de Hirschprung, dado que interrumpe el desa-

rollo del sistema nervioso entérico, como la aganglioneosis cólica que presenta la paciente. A su vez, el gen EDNRB truncado puede causar una alteración en la migración y diferenciación del melano-blasto provocando ausencia de melanocitos en piel, pelo y ojos<sup>5</sup>.

En el iris podemos encontrar heterocromía completa o parcial, uni o bilateral, o isohipocromía bilateral. La paciente descrita presenta una hipoheterocromía parcial o pigmentación sectorial unilateral derecha, que se debería a un menor número de melanocitos con menor número y tamaño de melanosomas a nivel estromal.

Hasta el momento se han reportado menos de 10 casos en la literatura científica con delección solapante como en la paciente<sup>6,7</sup>. Las manifestaciones clínicas de los pacientes descritas a día de hoy incluyen: retraso del crecimiento, discapacidad intelectual variable, microcefalia, hipoplasia/aplasia de pulgar, Hirschsprung, hipertelorismo, puente nasal ancho y malformación de sistema nervioso central<sup>8</sup>.

En efecto, la complejidad y variabilidad fenotípica observada en los trastornos congénitos genéticamente heterogéneos puede entenderse en relación a la amplia gama de interacciones moleculares y celulares que tienen lugar durante el desarrollo. Por tanto, las alteraciones del ADN en cualquiera de los genes que codifican las moléculas de señalización para los melanocitos y los precursores de las neuronas entéricas pueden representar un fenotipo clínico dentro del espectro Waardenburg.

Con todo, la delección en EDNRB explica las manifestaciones clínicas de la paciente: Hirschsprung junto a RM con hallazgos sugestivos de disgenesia de tronco, más déficit intelectual y rasgos dismórficos.

Por último, cabe destacar que dada esta anomalía genética la paciente tiene un 50% de riesgo de transmitir la delección a la descendencia, por lo que sería relevante revalorar en edad reproductiva.

## Conclusión

La anamnesis detallada, así como una valoración oftalmológica y neurológica completas, junto al soporte del departamento de

genética son necesarios en el diagnóstico diferencial de la pigmentación segmentaria de iris en niños, que puede deberse a un amplio y variado rango de condiciones.

## Financiación

Este estudio no ha recibido ninguna financiación.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos comerciales.

## Bibliografía

1. Cui L, Wong EH-M, Cheng G, Firmato de Almeida M, So MT, Sham PC, et al. Genetic Analyses of a Three Generation Family Segregating Hirschsprung Disease and Iris Heterochromia. *PLoS ONE*. 2013;8(6): e66631. doi:10.1371/journal.pone.0066631
2. Currie ABM, Haddad M, Honeyman M, Boddy S-AM. Associated developmental abnormalities of the anterior end of the neural crest: Hirschsprung's disease-Waardenburg's syndrome. *J Pediatr Surg*. 1986;21:248-50.
3. Liu Q, Cheng J, Lu Y, Zhou J, Wang L, Yang C, et al. The clinical and genetic research of Waardenburg syndrome type I and II in Chinese families. *Int J. of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2019;130. doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109806.
4. Sturm RA, Larsson M. Genetics of human iris colour and patterns. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22:544-562. doi: 10.1111/j.1755-148X.2009.00606.x
5. Iftikhar AJ, Lutz S, Anwaee-ul HZ, Zaheer-ud D. Association of Shah-Waardenburgh syndrome: a review of 6 cases. *Journal of Pediatric Surgery*. 2008;43(4):744-7. doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.11.023
6. Kutzbach B, Mendelsohn N, Rath P, Summers CG. Sectoral iris heterochromia and retinal pigment variation in 13q-syndrome. *JAAPOS*. 2007; (5):513-5. doi: 10.1016/j.jaapos.2007.04.012.
7. Issa S, Bondurand N, Faubert E, Poisson S, Lecerf L, Nitschke P, et al. EDNRB mutations cause Waardenburg syndrome type II in the heterozygous state. *Human Mutation*. 2017; 38(5):581-593 doi: 10.1002/humu.23206.
8. Ohtani S, Shinkai Y, Horibe A, Katayama K, Tsuji T, Matsushima Y, et al. A Deletion in the Endothelin-B Receptor Gene is Responsible for the Waardenburg Syndrome-Like Phenotypes of WS4 Mice. *Exp. Anim*. 2006;55(5):491-5. doi: 10.1538/expanim.55.491.