

## 4형 와덴버그증후군

심현찬 · 김정규 · 박대진

대구파티마병원

**목적:** 선천성 거대 결장을 동반한 4형 와덴버그증후군(Waardenburg syndrome)을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 3세 남아가 우안의 홍채이상을 주소로 내원하였다. 과거력상 이 환아는 선천성 거대결장의 수술력이 있었고, 가족력상 누나와 이모가 유사한 소견을 보였다. 저자들은 얼굴이상을 포함한 전반적인 이학 검사와 청력 검사, 안저 검사 등을 시행하였다. 환아는 내안각이소증과 우안의 저색소성 홍채이색증, 동측 안저의 백색증 소견이 발견되었다. 청력 검사는 정상 소견이었다.

**결론:** 본 증례는 저색소성 홍채 이색증, 내안각이소증, 와덴버그증후군의 가족력 및 안저의 백색증을 동반하여 와덴버그증후군의 진단 기준을 만족하였고, 선천성 거대결장의 수술력을 동반하여 4형 와덴버그증후군으로 진단하였다.

(대한안과학회지 2013;54(1):176-179)

와덴버그증후군(Waardenburg syndrome)은 매우 드문 청각-색소 증후군으로 내안각이소증(dystopia canthum), 높고 넓은 콧날, 두 눈 눈썹근접, 저색소성 홍채이색증, 흰 앞머리(white forelock) 또는 조기백발(premature graying), 선천성 감각신경 난청 등을 주요 특징으로 한다. 상염색체 우성으로 유전되는 이 증후군은 1948년에 처음 보고되었다.<sup>1-3</sup> 이후 네 가지 유형으로 세분화되었는데 국내에는 1981년 1형 와덴버그증후군이 처음보고되었고 이후 2형, 3형이 보고되었으나 선천성 거대결장을 동반하는 4형의 보고는 아직 없다.<sup>4-6</sup>

저자들은 내안각 이소증, 저색소성 홍채이색증, 와덴버그증후군의 가족력, 선천성 거대결장증을 동반한 4형 와덴버그증후군 환자를 경험하여 이를 보고하고자 한다.<sup>7-9</sup>

### 증례보고

3세 남아가 출생 시부터 있어온 우안의 홍채 색깔 이상을 주소로 본원을 방문하였다. 환아의 누나도 같은 소견을 보였으며, 환아의 이모 또한 저색소성 홍채가 발견되었다.

양안의 나안시력은 0.7이었으며 조절마비굴절검사상 우안  $-0.50\text{Dsph} = -0.50\text{Dcyl}$  A180° 좌안 plano =  $-0.50\text{Dcyl}$

A180°였고, 교정 시력은 우안 0.7, 좌안 0.7이었다. 눈썹의 색깔은 정상을 보였으나 내안각거리 35 mm로 정상 소아 평균치보다 길었다.<sup>6,9</sup> 우안의 홍채는 회색의 저색소성 홍채를 나타냈으나 좌안의 홍채는 정상이었다(Fig. 1). 양안의 동공크기는 같았으며 동공반사 또한 정상이었다. 사시각 검사 및 외안근 운동 검사상 이상 소견은 보이지 않았고 누점의 외측편위는 관찰되지 않았다. 근골격계 등 전신이학검사상 특별한 이상소견은 없었다.

안저 검사상 우안의 후극부는 망막색소상피층 형성부전을 동반한 백색증 소견이 보였다(Fig. 2).

과거력상 출생 후 10개월경 선천성 거대결장증을 진단 받고 듀하멜 수술(Duhamel's operation)을 시행 받은 병력이 있었다(Fig. 3).

고막운동성검사, 중이 근육 반사소견, 변조 이음향방사 검사 등의 청력 검사상에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다.

PAX3 (paired box), MITF (microphthalmia associated transcription factor) 및 EDNRB (endothelin receptor type B) 등의 유전자 검사는 경제적 여건상 시행할 수 없었다.

### 고 찰

와덴버그증후군은 1948년 Waardenburg<sup>1</sup>에 의해 처음으로 발표되었으며 당시 6가지 주요 특징으로 내안각 외편위, 넓고 높은 코, 안쪽 눈썹의 비후, 흰 앞머리카락, 홍채 이상증, 선천성 난청 등이 보고되었다. 이후 임상 형태와 유전적 근거에 따라 4개의 형으로 구분되었으며 그 발생률은 약 42,000명당 1명이고, 선천성 난청의 원인 중 1.43%를 차

■ 접수 일: 2012년 6월 2일 ■ 심사통과일: 2012년 8월 16일  
■ 게재허가일: 2012년 11월 24일

■ 책임저자: 박 대 진

대구광역시 동구 아양로 99  
대구파티마병원 안과  
Tel: 053-940-7140, Fax: 053-954-7417  
E-mail: djoph2540@yahoo.co.kr

지한다고 알려졌다.<sup>10</sup>

와덴버그는 Klein<sup>11</sup>이 발표한 환자들을 종합해 1951년 와덴버그증후군의 주요 특징을 보고하였고, 이후 그 특징을 바탕으로 1971년 Arias<sup>2</sup>가 1형과 2형으로 구분하였다.<sup>1</sup> Arias<sup>2</sup>는 5가지 주 진단 기준으로 내안각이소증, 선천성각각신경성난청, 부분 혹은 전체의 홍채색소이상증, 흰 앞머리, 1차 혈연관계에서 이환된 가족력을 제시하였고, 5가지 부 진단 기준으로 30세 이전의 조기 백발화, 피부의 선천성 저색소증, 넓은 콧등, 안쪽 눈썹의 비후, 볼의 저형성을 제시하였다. 1형 와덴버그증후군은 2개의 주 진단 기준 또는 1개의 주 진단 기준과 2개의 부 진단 기준이 포함되어야 하고, 2형은 1형의 특징 중 내안각이소증이 없어야 하며 2개의 주 진단 기준을 포함하여야 한다.<sup>10</sup> 이후 분류되어진 3형은 상지의 근육 혹은 근골격계의 이형성증, 신전의 제한, 손가락불음증 및 흉곽대의 이상과 같은 근골격계 이상을 동반하여야 한다.<sup>12</sup> 1966년 Goldberg<sup>13</sup>가 처음 보고한 4형은 선

천성 거대결장증을 동반하여야 한다. 기타 나타날 수 있는 안소견으로는 안와 발육 부전, 누구(caruncle) 형성 부전, 눈꺼풀판 비후, 눈구석 주름, 사시성 약시, 무홍채, 소각막 등이 있다.

색소이상에 의해 홍채이색증 및 안저 백색증이 발생할 수 있으며 양안 혹은 단안의 홍채이색증은 전체 또는 부분 이색증을 보인다. 안저의 색소상피 변화는 홍채의 색소침착과 비례해서 나타날 수 있어 연한 푸른색을 띠는 저색소성 홍채가 있는 경우는 홍채조직의 색소형성부전과 함께 동측의 안저에서 저색소증을 볼 수 있고, 갈색의 과색소성 홍채가 있는 경우는 동측의 안저가 과색소 침착으로 갈색을 나타낸다고 알려졌다.<sup>14</sup> 안저 검사에서 황반의 형성부전, 엽황소의 소실 등의 소견은 보이지 않기 때문에 중심시력은 정상에 가깝다.<sup>5,14</sup> 본 증례에서는 우안의 홍채는 색소형성부



Figure 1. Unilateral hypochromic heterochromic iridum (OD) and dystopia canthorum.



Figure 2. Albinoid appearance in the fundus (OD).

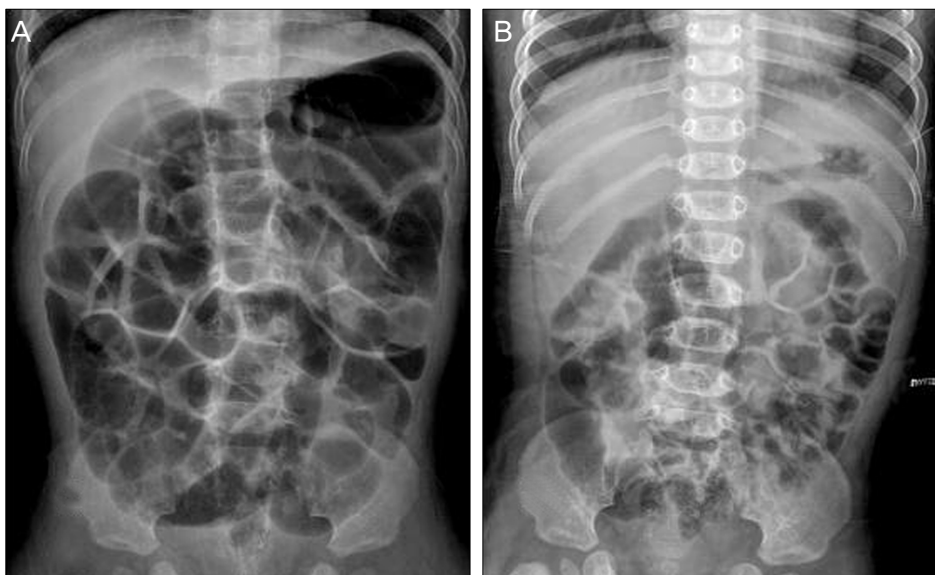


Figure 3. Simple abdomen X-ray before Duhamel's operation (A) and after Duhamel's operation (B).

전으로 회색의 한 눈 이색성 홍채를 나타냈으며 안저검사 상 우안의 후극에 망막색소상피의 형성부전으로 백색증의 소견을 보였다.

청각 이상은 전체 와덴버그증후군 환자의 17%에서 나타나며, 선천성, 감각 신경성, 비진행성인 경우가 많다. 2형에서 양쪽 귀에서 심각한 이상을 보이는 경우가 많으며, 4형에서는 청각 이상이 동반되지 않는 경우가 많고, 동반된다 하더라도 저주파에 국한된 한 쪽 귀의 청각이상을 동반하는 경향 증상을 보인다.<sup>1,15,16</sup> 또한 저색소성 홍채를 보이는 경우가 과색소성 홍채를 보이는 경우보다 청각 이상의 정도가 심한 경우가 많다.<sup>5</sup> 따라서 홍채이색증이 보이는 환자에서 청각 검사를 시행해보는 것이 도움될 수 있다. 본 증례의 경우 고막운동검사, 중이 근육 반사 소견, 변조 이음향방사 검사 등의 청각 검사를 시행하였으나 이상 소견은 나타나지 않았다.

유전학적으로 1, 2, 3형은 주로 상염색체 우성 유전을 하며 4형은 상염색체 열성 유전을 한다고 알려졌다.<sup>11</sup> 1형의 80%에서 PAX3 (paired box) 및 MITF (microphthalmia associated transcription factor) 유전자의 돌연변이를 나타내고, 2형은 20%에서 PAX3 유전자의 돌연변이가 나타나고, 3형은 50%에서 PAX3 유전자 돌연변이가, 4형은 EDN3 (endothelin-3), EDNRB (endothelin receptor type B) 유전자의 이상과 관련 되어있다고 알려졌다.<sup>7-9,12,17</sup> 본 증례의 경우 보호자의 경제적 여건상 유전자 검사를 시행할 수 없었다.

와덴버그증후군의 정확한 원인은 밝혀져 있지 않으나 배형성 초기과정에서 신경능 세포의 이주 이상으로 멜라닌 세포, 교감신경절, 척추와 뇌의 감각신경 및 얼굴과 구개 등의 형성부전으로 인해서 발생한다고 추정되고 있다.<sup>7-9</sup>

결론적으로 본 증례는 내안각 이소증, 1차 혈연 관계 내에서 이완된 가족력, 저색소성 홍채이색증, 안백색증, 선천성 거대 결장 등을 동반한 4형 와덴버그증후군으로 진단되어 보고하는 바이다.<sup>18</sup>

### 참고문헌

1) Waardenburg PJ. A new syndrome combining developmental

anomalies of eyelids, eyebrows and nose root with pigmentary defects of the iris and head hair and with congenital deafness. *Am J Hum Genet* 1951;3:195-253.

2) Arias S. Genetic heterogeneity in the Waardenburg syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971;7:87-101.

3) Hageman MJ. Audiometric findings in 34 patients with Waardenburg's syndrome. *J Laryngol Otol* 1977;91:575-84.

4) Kim DK, Kim JH. A case of Waardenburg's syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 1981;22:687-91.

5) Lee OY, Choi YJ, Jung NH. A case of type 2 Waardenburg syndrome with open angle glaucoma. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:3532-5.

6) Kee SY, Le YC, Lee SY. Type 3 Waardenburg syndrome. *J Korean Ophthalmol soc* 2005;46:726-30.

7) Edery P, Attié T, Amiel J, et al. Mutation of the endothelin-3 gene in Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome). *Nat Genet* 1996;12:442-4.

8) Mallory SB, Wiener E, Nordlund JJ. Waardenburg's syndrome with Hirschsprung's disease : a neural crest defect. *Pediatr Dermatol* 1986;3:119-24.

9) Omenn GS, McKusick VA. The association of Waardenburg syndrome and Hirschsprung megacolon. *Am J Med Genet* 1979;3:217-23.

10) Hageman MJ, Delleman JW. Heterogeneity in Waardenburg syndrome. *AM J Hum Genet* 1977;29:468-85.

11) Klein D. Albinisme partiel (leucisme) accompagne de surdi-mutite, d'osteomyodysplasie, de rideurs articulaires congenitales multiples et d'autres malformations congenitales. *Arch Julius Klaus Stift Vererb Forsch* 1947;22(3-4):336-42.

12) Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. *J Med Genet* 1997;34:656-65.

13) Goldberg MF. Waardenburg's syndrome with fundus and other anomalies. *Arch Ophthalmol* 1966;76:797-810.

14) O'Donnell FE, Green WR. The eye in albinism. In: Duan TD, ed. *Clinical Ophthalmology Philadelphia: Harper & Row Publshers*, 1983; chap. 38.

15) McKusick VA. Congenital deafness and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 1973;288:691.

16) Hageman MJ. Audiometric findings in 34 patients with Waardenburg's syndrome. *J Laryngol Otol* 1977;91:575-84.

17) Tassabehji M, Newton VE, Liu XZ, et al. The mutational spectrum in Waardenburg syndrome. *Hum Mol Genet* 1995;2131-7.

18) Lim JO, Chung GW, Cho BC. A case of Waardenburg's syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 1986;27:271-5.

=ABSTRACT=

## A Case of Waardenburg Syndrome Type 4

Hyun Chan Shim, MD, Jeong Kyu Kim, MD, Dae Jin Park, MD

*Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea*

**Purpose:** To report the first case of Waardenburg syndrome type 4 in Korea.

**Case summary:** A 3-year-old boy visited our clinic to have his abnormal right eye iris color checked. The patient had a previous operation Hirschsprung's disease. In addition, his older sister and aunt showed similar ocular findings. A general physical examination, hearing test, and fundus examination were performed. On examination, hypochromic heterochromic iridum, albinism of the posterior pole upon ipsilateral fundus, and dystopia canthorum were found. There was no abnormal finding in the hearing test.

**Conclusions:** The patient showed hypochromic heterochromic iridum, dystopia canthorum, and albinism of ipsilateral fundus. He also had a family history of Waardenburg syndrome and had surgery associated with congenital megacolon. The patient was diagnosed with Waardenburg syndrome type 4.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(1):176-179

**Key Words:** Hirschsprung's disease, Hypochromic heterochromic iridum, Waardenburg syndrome

---

Address reprint requests to **Dae Jin Park, MD**  
Department of Ophthalmology, Daegu Fatima Hospital  
#99 Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 701-724, Korea  
Tel: 82-53-940-7140, Fax: 82-53-954-7417, E-mail: djoph2540@yahoo.co.kr