

3형 와덴버그증후군

기세영¹ · 이영춘² · 이세엽¹

계명대학교 의과대학 안과학교실¹, 가톨릭대학교 의과대학 안과학교실²

목적 : 국내에서 아직 보고 된 바 없는 간헐외사시를 동반한 3형 와덴버그증후군(Waardenburg syndrome)을 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상과 방법 : 5세 남아가 우안의 저색소성 홍채이상을 주소로 내원하여 3형 와덴버그증후군 의심하에 X선 촬영, 청력 검사, 내안각간 거리와 누점의 외측편위 여부, 프리즘교대가림검사 및 안저검사를 실시하였다.

결과 : 저색소성 홍채이색증, 좌측엄지의 이형성증, 감각신경 난청, 내안각간 거리 증가와 누점의 외측편위, 안저검사상 우안 후극부의 백색증, 20 프리즘디옵터의 편위각을 가진 간헐외사시 소견을 보였다.

결론 : 본 증례는 저색소성 홍채 이색증, 내안각이소증과 누점의 외측편위, 감각신경성 난청, 좌측 엄지의 이형성 같은 근육계 이상의 3형 와덴버그증후군의 주 진단 기준 4가지를 보였고 간헐외사시도 동반하였다.

〈한안지 46(4):726-730, 2005〉

와덴버그증후군(Waardenburg syndrome)은 상염색체 우성으로 유전되는 매우 드문 청각-색소 증후군이다. 1951년 Waardenburg에 의해 처음 보고 되었으며 특징적 소견으로는 내안각 이소증(dystopia canthorum), 높고 넓은 콧날, 두 눈 눈썹근접, 저색소성 홍채이색증, 흰 앞머리(white forelock) 또는 조기백발(premature graying), 선천성 감각신경 난청 등을 나타낸다고 보고한 바 있다.¹ 1971년 Arias가 내안각 이소증이 없으면서 청각-색소 이상을 보이는 경우를 2형 와덴버그증후군으로 따로 분류한 이래 현재까지 네 가지 유형이 있는 것으로 알려져 있다. 국내에서는 Kim and Kim,² Lim et al.,³ Moon and Kim,⁴ Song and Shin,⁵ Lee et al.⁶에 의해 1형, Lee et al.⁷에 의해 각각 2형이 보고된 바 있으나 아직까지 3형 와덴버그 증후군에 대한 보고는 없었다.

이에 저자들은 내안각 이소증, 누점의 외측편위, 저

색소성 홍채이색증, 감각신경성 난청, 좌측 엄지의 근육계 이상 및 간헐외사시를 동반한 3형 와덴버그 증후군 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

5세된 남아가 출생시부터 우안 저색소성 홍채가 있었고 4세경부터 발생한 안구의 간헐적인 외측편위를 주소로 본원을 방문하였다. 환자의 가족력 및 과거력상 특이사항은 없었다.

양안의 나안시력은 모두 1.0이었으며 조절마비굴절 검사상 양안 +0.25D sph.였다. 안압은 우안, 좌안 각각 15, 12 mmHg로 정상이었다. 눈썹의 색깔은 정상을 보였으나 두 눈썹간의 거리가 근접되었고 넓고 평평한 미간을 보였다. 내안각간 거리 37 mm, 외안각간 거리 80 mm, 동공거리 55 mm로써 내안각간 거리가 정상 소아의 평균치 33.3 mm보다 길었다.⁸ 하누점은 외측으로 편위되어 내측 각막연 부근에 위치해 있었으나 누루현상은 없었고 비루관 유출경로는 검사상 정상이었다. 좌안 홍채는 정상이었으나 우안의 홍채는 색소형성부전으로 회색을 나타내었다(Fig. 1). 각막 크기, 동공반사, 외안근 운동은 모두 정상이었다. 환아는 좌안 우세안의 간헐외사시 소견을 보였는데 사시각은 프리즘교대가림검사상 근거리에서 20 프리즘디옵터, 원거리에서 18 프리즘디옵터였다. 워트4등 검사에서 근거리에서

〈접수일 : 2004년 12월 9일, 심사통과일 : 2005년 3월 16일〉

통신저자 : 이 세 엽

대구시 중구 동산동 194

계명대학교 동산의료원 안과

Tel: 053-250-7720, 7707, Fax: 053-250-7705

E-mail: lsy3379@dsmc.or.kr

* 본 논문의 요지는 2004년 대한안과학회 제92회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.



Figure 1. Unilateral hypochromic heterochromia iridia (OD, A) and lateral displacement of the lacrimal punctum (LL, OD, B).

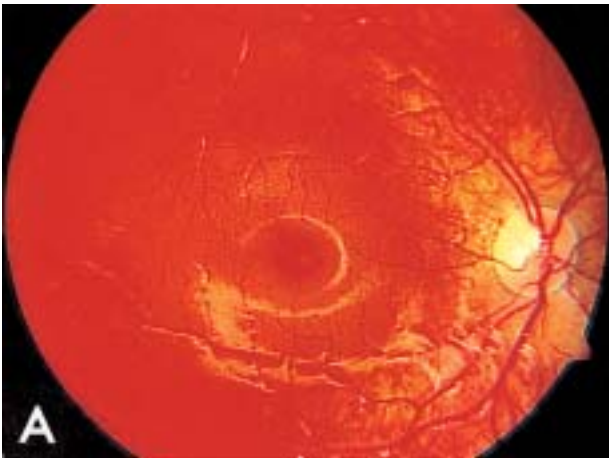


Figure 2. Albinoid appearance with prominent choroidal vasculature in the fundus (OD, A) contrast with normal fundus (OS, B).

는 융합하였고 원거리에서는 우안 억제 소견을 보였다.

안저검사상 우안의 후극부위는 망막색소상피의 전반적인 형성부전을 보이는 백색증의 소견을 보였다 (Fig. 2). 전신이화학적 검사에는 정상소견을 보였다. 수지의 이상 소견으로 좌측 엄지의 근육과 건의 이형성이 있어 외전과 신전에 제한이 있었다(Fig. 3). 청

력은 소아에서의 선별검사인 이음향 방사검사상 좌측은 정상이었고 우측에서는 40dB이상의 감각신경 난청이 관찰되었다.

고 찰

와덴버그증후군은 1948년 Waardenburg가 처음으로 기술했으며 그 뒤에 6가지의 특징적 소견을 보이는 상염색체 우성유전을 하는 증후군이라고 하였다.⁹ 와덴버그증후군은 임상과 유전적 근거에 따라 4개의 형으로 구분하였다. 임상양상에 의한 1형은 내안각과 누점의 외측편위와 청각색소 이상이 있다고 하였다. 1971년 Arias는 내안각 이소증이 없는 청각-색소 이상만을 보이는 2형을 따로 구분하였고 1형의 변형으로 근골격계 이상을 동반한 3형, 선천성 거대결장을 동반한 4형으로 각각 구분하였다.¹⁰⁻¹³ 유전은 1, 2, 3형은 대부분 상염색체 우성유전을 하며 4형은 상염색체 열성유전과 관련이 있다.^{10,14-16} 와덴버그증후군의 발생률은 40,000명당 1명으로 보고되고 있고,¹⁷ Waardenburg가 기술한 6가지 주 증상을 빈도순으로 나열하면 외측



Figure 3. Dysplasia of left thumb.

으로 편위된 내안각(99%), 넓고 튀어나온 코(78%), 눈썹의 비후(45%), 저색소성 홍채이색증(25%), 선천성 난청(20%), 그리고 하얀 앞머리털(17%) 순이며, 증상 모두 나타나는 경우는 드물며 주로 2가지 이상을 보인다고 하였다.¹⁸

Waardenburg가 제시한 5가지 주 진단 기준은 선천성 감각신경 난청, 홍채의 색소 이상증, 모발의 저색소증, 내안각 이소증, 1차 혈연관계 내에서 이환된 가족력이며, 5가지 부 진단 준으로는 선천성 백반, 두 눈 찻근집, 넓고 높은 콧날, 볼의 저형성, 두발의 조기 백발화가 있다. 1형 와덴버그증후군을 진단하는 데에는 2개의 주 진단 기준 또는 1개의 주 진단 기준과 2개의 부 진단 기준을 포함해야 하며, 2형의 진단은 내안각 이소증이 없어야 하며 2개의 주 진단 기준을 포함하도록 권유하고 있다.¹⁰ 그리고 다른 안소견으로는 안와 발육부전, 안저를 포함한 안백색증, 10% 정도에서 나타나는 사시, 사시약시, 소각막, 소수정체, 망막분지 정맥 폐쇄, 시신경 형성부전, 백내장, 녹내장, 안검하수 등이 있다.³ 본 증례에서는 좌측 엄지의 이형성 같은 근육계 이상, 내안각간 거리 증가와 누점의 외측편위, 저색소성 홍채이색증, 감각신경성 난청 등이 있어 3형 와덴버그증후군으로 진단되었다.

3형 와덴버그증후군은 Kelvin에 의해 난청, 두발과 피부의 부분적인 백색증, 푸른색의 홍채, 내안각 이소증, 넓은 콧날, 검열축소, 상지의 근골격계 이형성증을 가진 소녀를 처음 보고한 이후 위에서 열거한 안 증상, 청각, 색소이상, 상지와 흉곽대의 근골격계 이형성증 같은 증상이 있는 경우를 케빈-와덴버그증후군이라고 하였다.^{19,20} 3형 와덴버그증후군은 안, 청각-색소이상 이외에 특징적으로 상지와 흉곽대의 이상을 동반하며 상지의 이상으로는 근육 혹은 골격계의 이형성증, 신전의 제한, 손가락불음증 같은 증상을 포함한다.¹⁹

색소이상으로 홍채이색증은 전체 또는 부분 이색증을 보일 수 있으며, 특히 저색소성 홍채 이색증이 있는 경우 청각 소실의 정도가 심한 경우가 많다.⁷ 안저의 백색증은 색소상피 변화에 의해 발생되어 색소침착과 비례해서 그 정도가 결정된다. Goldberg²¹에 의하면 홍채조직의 색소형성부전과 함께 동측의 안저에서 저색소증이 나타나나 황반의 형성부전, 엽황소의 소실 등의 소견은 없어 정상 중심시력은 유지되며 망막전위도 검사에서도 정상에 가까운 소견을 나타낸다는 것으로 진성 안백색증과 구별되어야 한다고 하였다. 본 증례에서는 우안의 홍채는 색소형성부전으로 회색을 나타내어 한눈 이색성 홍채를 나타냈으며 안저검사상 우안의 후극에 망막색소상피의 전반적인 형성부전을 보이는 백색

증의 소견을 보였으나 황반 침범소견은 없어 시력은 좋았다.

내안각 이소증은 내안각의 외측편위를 일으키고 이로 인해 수평방향으로의 안검열 축소를 형성하고 공막 내측부위의 노출을 감소시키게 된다. 하누점은 외측으로 편위 되어 각막의 앞쪽에 위치하게 된다.⁶ 본 증례에서는 내안각간 거리가 정상 소아의 평균치 33.3 mm⁸ 보다 길어짐을 보였고 하누점은 외측으로 편위 되어 내측 각막연 부근에 위치해 있었다.

청각 이상은 선천성, 감각 신경성이며 대개 비진행성이다. 편측 또는 양측에 발병하며 청각이상의 정도는 다양하게 나타난다. 본 증례에서는 청력검사 소견상 우측에 감각신경 난청이 관찰되었다. 1형 와덴버그증후군을 대상으로 한 보고에 따르면 난청이 없는 경우보다 동반된 경우에 눈, 머리카락, 피부에 색소 이상의 빈도가 유의하게 높다고 보고하였으므로 색소 이상이 동반되는 환자에서는 반드시 청각검사를 시행하는 것이 좋다고 생각된다.⁶

이상으로 본 증례는 좌측 엄지의 이형성 같은 근육계 이상, 내안각과 누점의 외측편위, 색소이상, 감각신경 난청 등의 3형 와덴버그증후군의 주 진단 기준 4가지를 모두 보였고 간혈외사시도 동반하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Hagemann MJ. Audiometric findings in 34 patients with Waardenburg's syndrome. J Laryngol Otol 1977;91:575-84.
- 2) Kim DK, Kim JH. A case of Waardenburg's syndrome. J Korean Ophthalmol Soc 1981;22:687-91.
- 3) Lim JO, Chung GW, Cho BC. A case of Waardenburg's syndrome. J Korean Ophthalmol Soc 1986;27:271-5.
- 4) Moon YS, Kim JC. Two case of Waardenburg's syndrome. J Korean Ophthalmol Soc 1986;27:279-82.
- 5) Song HK, Shin DE. Three case of Waardenburg's syndrome in one family. J Korean Ophthalmol Soc 1987;28:221-3.
- 6) Lee DW, Lee JH, Chang MW. A case of Waardenburg's syndrome. J Korean Ophthalmol Soc 1997;38:2247-50.
- 7) Lee OY, Choi YC, Jung NH. A case of type 2 Waardenburg syndrome with open-angle glaucoma. J Korean Ophthalmol Soc 1999;40:294-7.
- 8) Kapur S, Karam S. Germ-line mosaicism in Waardenburg syndrome. Clin Genet 1991;39:194-8.
- 9) Waardenburg PJ. A new syndrome combining development 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.
- 10) Read AP, Newton VE. Waardenburg syndrome. J Med Genet 1997;34:656-65.

- 11) Edery P, Attie T, Amiel J, et al. Mutation of the endothelin-3 gene in Waardenburg-Hirschsprung's disease (Shah-Waardenburg syndrome). *Nat Genet* 1996;12:442-4.
- 12) Mallory SB, Wiener E, Nordlund JJ. Waardenburg syndrome with Hirschsprung's disease : a neural tube defect. *Ped Dermatol* 1986;3:119-24.
- 13) Omenn GS, McKusick VA. The association of Waardenburg syndrome and Hirschsprung megacolon. *Am J Med Genet* 1979;3:217-23.
- 14) Ralph C, Eagle JR. Congenital, developmental, and degenerative disorder of iris and ciliary body. In: Albert DM, Frederick A, Jakobiec, eds. *Principle and practice of ophthalmology, clinical practice*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; chap. 22.
- 15) Sommer A, Bartholomew DW. Craniofacial-Deafness-Hand Syndrome Revisited. *Am J Med Genet* 2003;123:91-4.
- 16) Spiegel PH, Wright KW. Craniofacial syndrome and malformations. In: Spiegel PH, Wright KW, eds. *Pediatric ophthalmology and strabismus*, 2th ed. New York: Springer, 2003;730-1.
- 17) Hageman MJ, Delleman JW. Heterogenecity in Waardenburg syndrome. *Am Hum Genet* 1977;29:468-85.
- 18) Chw KL, Chen AJ, Tan KH. A Chiness familiy with Waardenburg syndrome. *Am J Ophthalmol* 1968;65:174.
- 19) Sheffer R, Zlotogora J. Autosomal dominant inheritance of Klein-Waardendurg syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42:320-2.
- 20) Goodman RM, Lewithal I, Solomon A, Klein D. Upper limb involvement in Kelvin- Waardenburg syndrome. *Am J Med Genet* 1982;11:425-33.
- 21) O' Donnell FE Jr, Green WR. The eye in albinism. In: Duan TD, ed. *Clinical Ophthalmology* Philadelphia: Harper & Row Pubilishers, 1983; chap. 38.

=ABSTRACT=

Type 3 Waardenburg Syndrome

Se-Young Kee, M.D.¹, Young-Chun Lee, M.D.², Se-Youp Lee, M.D.¹

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Keimyung University¹, Daegu, Korea

Department of Ophthalmology, College of Medicine, The Catholic University of Korea², Uijongbu, Korea

Purpose: We report a case of Type 3 Waardenburg syndrome accompanied by intermittent exotropia, which had not previously been encountered in Korea along with the literature study

Methods: A 5-year-old boy visited as a result of hypochromic heterochromic iridum in the right eye. Suspecting Type 3 Waardenburg syndrome, plain radiography, a hearing test, an alternate prism cover test and fundus examinations were performed and the presence of lateral displacement of the lacrimal punctum was evaluated.

Results: The presence of hypochromic heterochromic iridum, dysplasia of the left thumb, sensorineural deafness, dystopia canthorum along with a lateral displacement of the lacrimal punctum, albinism of the posterior pole upon a fundus examination, and intermittent exotropia with a 20 prism diopters of deviation were found.

Conclusions: This patient showed the 4 criteria for a diagnosis of Type 3 Waardenburg syndrome including hypochromic heterochromic iridum, dystopia canthorum along with lateral displacement of the lacrimal punctum, sensorineural deafness, and a muscular system abnormality, i.e., dysplasia of the left thumb. He also showed intermittent exotropia.

J Korean Ophthalmol Soc 46(4):726-730, 2005

Key Words: Dystopia canthorum, Hypochromic heterochromic iridum, Waardenburg syndrome

Address reprint requests to **Se Youp Lee, M.D.**

Department of Ophthalmology, Dongsan Medical Center Keimyung University, College of Medicine

#194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: 82-53-250-7720, 7707, Fax: 82-53-250-7705, E-mail: lsy3379@dsmc.or.kr