

주버트 증후군 환자에 동반된 레베르선천흑암시

양희경^{1,2} · 유영석^{1,2} · 황정민^{1,3}

서울대학교 의과대학 안과학교실¹, 서울대학교병원 임상의학연구소 서울인공안구센터², 분당서울대학교병원 안과³

목적: 레베르선천흑암시와 주버트 증후군이 동반된 증례를 보고하고자 한다.

증례요약: 7개월 된 남아가 출생 시부터 눈을 못 맞추고 눈이 물린다는 주소로 내원하였다. 환아는 양안 주시가 불완전하였으며, 눈떨림 및 내사시가 동반되었다. 전안부 및 안저검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다. 시유발전위도검사 및 망막전위도검사상 양안 모두 반응이 없었다. 환아는 비정상적인 호흡 형태, 전반적인 발달 지연 및 근긴장도 저하를 보였으며, 뇌자기공명영상에서 소뇌 충부의 무형성이 관찰되어 주버트 증후군으로 진단되었다. 생후 2세에 경과 관찰하였을 때 양안 주시 및 추종이 호전되었고, 눈떨림 및 내사시는 소실되었다. 시유발전위도검사 및 망막전위도검사는 양안 모두 반응이 없었다.

결론: 레베르선천흑암시와 주버트 증후군이 동반될 수 있어 레베르선천흑암시가 있는 소아에서는 동반된 전신 이상을 확인하는 것이 필요하다.

〈한안지 49(8):1360-1363, 2008〉

주버트 증후군은 1969년 Marie 주버트에 의해 처음 기술되었으며, 소뇌와 뇌간을 주로 침범하는 매우 드문 상염색체열성 유전질환이다.¹ 일반적으로 신생아 시기에 특징적인 주기적 과호흡 등의 호흡 곤란 증세를 보이며, 근긴장도 저하, 실조증, 성장 발달 지연, 안구운동 이상 등을 보이나, 증상이나 징후가 매우 다양하여 임상적으로 구분하기 힘든 경우가 많다.^{1,2} 위의 임상 증상과 함께 뇌자기공명영상에서 소뇌 충부의 저형성 혹은 무형성이 관찰되면 확진할 수 있다.^{1,3}

주버트 증후군에서 동반될 수 있는 눈 이상으로는 눈떨림, 사시, 안운동행위상실증(oculomotor apraxia) 등이 가장 흔하고, 그 외 망막, 맥락막 또는 시신경 결손(coloboma), 망막이영양증, 그리고 드물게 레베르선천흑암시(Leber's congenital amaurosis)가 동반될 수 있으며 그 빈도는 다양하다.²⁻⁴

레베르선천흑암시는 출생시부터 다양한 정도의 심한 시력 상실과 눈떨림, 망막전위도 소실 등을 특징으로 하는 상염색체열성유전질환이다.⁴ 뇌 발달 이상 혹은 신장 기형 등과 동반될 수 있는데, 소뇌 충부 결손을

특징으로 하는 주버트 증후군과의 관련성이 처음 밝혀진 것은 1979년 한 일본인 환자에서였으며, 이후 전세계적으로 약 10여명의 환자에서 두 증후군이 같이 동반된 예가 보고되었다.⁵⁻⁷ 국내에서는 안운동행위상실증을 보이는 주버트 증후군 환자가 두 명 보고된 적이 있으나,^{8,9} 레베르선천흑암시가 동반된 경우는 아직까지 보고된 바가 없어 국내에서는 저자들이 처음으로 보고하는 바이다.

증례보고

생후 7개월 된 남아가 출생 시부터 눈을 맞추지 못하고 눈이 안으로 물린다는 주소로 소아과에서 의뢰되었다. 환아는 재태연령 41주에 자연분만으로 출생하여 체중이 4.0 Kg이었으며, 출생 직후 빈호흡 등의 호흡 장애로 1주일간 신생아실에서 산소치료 등을 받았다. 과거력이나 가족력에서 특이사항은 없었다.

환아는 생후 4개월 경이 되어서야 머리를 가누었고 생후 6개월이 되어도 눈 맞춤이 안되고 뒤집기를 못하여 소아과로 내원하였다. 간헐적인 과호흡 사이에 주기적인 무호흡이 관찰되었고, 발작적인 허내밀기 동작을 보였으며, 전반적인 발달 지연 및 근긴장도 저하를 보였다.

생후 7개월에 시행한 안과 검사에서 양안 모두 주시가 불완전하고 추종은 불가능하였으며 눈떨림이 동반되었다. 조절마비굴절검사상 양안 모두 +2.25 디옵터

〈접수일 : 2007년 11월 20일, 심사통과일 : 2008년 4월 15일〉

통신저자 : 황 정 민

경기도 성남시 분당구 구미로 166

분당서울대학교병원 안과

Tel: 031-787-7379, Fax: 031-787-4057

E-mail: hjm@snu.ac.kr

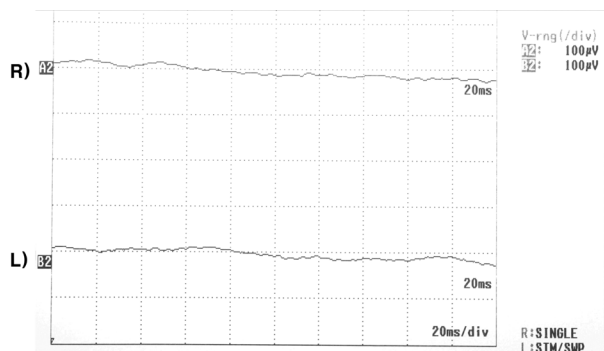


Figure 1. Visual evoked potentials were extinguished in both eyes.

(D)의 원시가 있었다. 크림스키 검사법으로 30 프리즘 디옵터의 내사시가 있었고 눈 운동의 제한은 없었다. 전안부검사에서 특이사항은 없었으며, 동공반응검사 및 안저검사에서 이상 소견은 없었다. 시유발전위도검사에서 양안 모두 반응이 없었으며(Fig. 1), 망막전위도 검사에서도 양안 모두 반응이 없었다(Fig. 2).

뇌자기공명영상에서 소뇌 충부의 무형성이 있었고, 제 4뇌실이 확장되었으며 상소뇌각이 두꺼워지고 평행하게 배열되었다. 뇌량이나 대뇌에는 이상 소견이 없었다(Fig. 3, 4). 복부 초음파 및 심장 초음파에서 신장이나 심장 기형 등은 관찰되지 않았다. 환아는 주버트 증후군과 이에 동반된 레베르선천흑암시로 진단되었다. 이후 6개월 간격으로 경과 관찰하였을 때, 양안의 주시 및 추종이 점차 호전되면서 눈떨림은 감소하는 양상을 보였고, 내사시는 사시각 및 출현 빈도가 감소하였다.

만 2세에 마지막 외래 경과 관찰시 양안 주시 및 추종이 중등도로 호전되고, 눈떨림 및 내사시는 소실되었으나, 시유발전위도검사 및 망막전위도검사에서는 반응이 없었다.

고 찰

주버트 증후군에서 보이는 전신적인 징후로는 근긴장도 저하, 발달지연, 호흡 이상, 얼굴 모양 이상, 발작적인 혀내밀기, 실조증, 다지증, 그리고 다양한 정도로 발현되는 눈, 신장, 심장 기형 등이 있다.¹⁻⁴ 진단 기준은 소뇌 충부의 무형성 또는 저형성과 함께 근긴장도 저하, 발달 지연, 호흡 이상, 안구 운동 이상 등의 4가지 임상상 중 3가지 이상 있는 경우이다.⁴ 본 증례에서는 소뇌 충부 무형성과 함께 특징적인 네 가지 임상상이 모두 있었다.

주버트 증후군 환자의 뇌자기공명영상에서 보이는 특징적인 소견을 “대구치 징후(molar tooth sign)”라고 하는데, 이는 소뇌 충부의 저형성, 각간와(interpe-

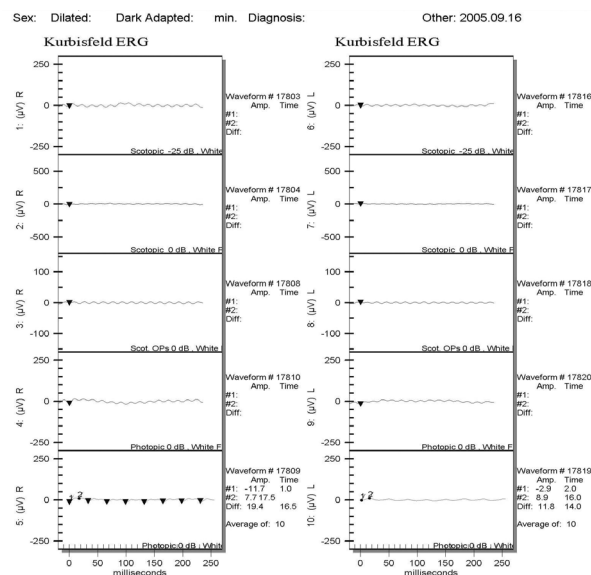


Figure 2. Electretinogram showed no reponse in both eyes.

duncular fossa)의 깊이 증가와 뇌교협부(isthmus)의 폭 감소, 정상적으로 뇌간의 가쪽으로 존재하는 소뇌다리가 충부의 형성 부전으로 인해 뇌간의 중심 쪽으로 위치하면서 상소뇌각의 두께가 증가되어 이뤄진 소뇌 횡단면의 모습이다.⁴ 이 증례에서도 뇌자기공명영상에서 대구치 징후가 관찰되었으며, 시상면에서도 소뇌 충부의 결손과 제 4뇌실 확장 등이 뚜렷하게 관찰되었다(Fig. 3, 4).

소뇌 충부의 형성 부전을 특징으로 하는 질환 중 대표적인 것으로 Dandy Walker 증후군이 있으나, 이 경우 제 4뇌실의 팽창과 수두증 및 대두증을 동반하는 것이 다르며, 뇌량무형성, 구개열, 구순열, 소안구증 및 선천 백내장 등도 주버트 증후군과는 구분되는 특징이다.¹⁰

레베르선천흑암시는 생후 수개월내 발병하여, 눈떨림, 동공반응 감소, 심한 시력 저하를 유발하며 소아에 생기는 실명의 원인 가운데 20%를 차지한다.⁴ 상염색체열성질환으로 모든 유전성 망막질환의 5%를 차지하며, 망막색소의 비정상적인 발달과 관련이 있다.¹³ 시력은 20/40에서 광각무까지 다양하게 보고되고, 시력 저하는 대체로 더 진행하지 않는 양상을 보인다. 안저 소견은 초기에 정상이지만 청소년기를 지나면서 퇴행성 변성이 진행하고, 망막전위도 및 시유발전위도는 감소하거나 반응이 없는 경우가 많다.¹³ 이 예에서도 생후 7개월에 양안 모두 안저 소견은 이상이 없었으나, 전기생리검사에서 반응이 없었다. 한편, 경과 관찰중 양안의 주시 및 추종이 호전되고 눈떨림 및 사시가 소실되어, 레베르선천흑암시에서 시각계의 보상적인 발달이 어느 정도 가능한 것으로 생각된다.

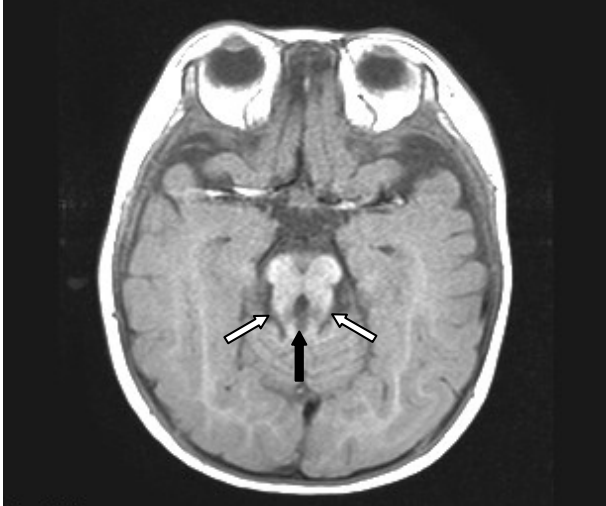


Figure 3. The classic "molar tooth sign" of Joubert syndrome is shown in the T1-weighted transverse MRI image. Note the thickened superior cerebellar peduncles (indicated by the white arrows) that do not decussate, so the isthmus is reduced, causing the interpeduncular fossa (black arrow) to be enlarged.

주버트 증후군과 유사한 임상상을 보이는 질환군(Joubert syndrome related syndrome: JSRD)으로 Cerebello-oculo-renal syndrome, Arima syndrome, COACH syndrome 등이 있는데, 이들은 소뇌 충부 결손을 포함한 주버트 증후군의 특징적인 신경학적 징후들과 함께, 다양한 정도의 눈, 신장, 심장, 간 이상을 동반한다.¹¹⁻¹³ 이들에서 공통적으로 가장 많이 발견되는 눈 이상으로 레베르선천흑암시가 보고되며, 안운동행위상실증, 망막이영양증, 망막, 맥락막 또는 시신경 결손 등이 관찰되기도 한다.¹¹⁻¹³

레베르선천흑암시는 다양한 증후군에서 동반될 가능성이 있으며 여러 징후 중 제일 먼저 발견되기도 한다. 한 예로, 전신 징후가 뚜렷하지 않은 주버트 증후군 환자에서 레베르선천흑암시로 진단되었다가, 이후 경한 실조증 및 소뇌 충부의 결손이 발견되어 주버트 증후군으로 진단된 예도 있었다.^{5-7,14}

본 증례에서는 유전자 검사를 시행하지 않았으나, 최근 CEP20 (Chr 12q21.33) 유전자 돌연변이가 주버트 증후군에 동반된 레베르선천흑암시 환자에서 보고되어, 이 환자에서도 동일한 유전적 연관성이 있을 가능성이 있으며, 레베르선천흑암시 환자에서 유전자 이상을 밝힘으로써, 다양한 유전 이상에 따른 임상 양상의 차이 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다.¹⁵⁻¹⁷

이 증례에서 레베르선천흑암시와 주버트 증후군이 동반된 경우를 확인하였으며, 레베르선천흑암시가 있는 소아에서는 동반된 전신 이상을 확인하는 것이 필요하



Figure 4. T1-weighted sagittal MRI image shows aplasia of the cerebellar vermis and enlarged mid-fourth ventricle (white arrow).

졌다.

참고문헌

- 1) Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis: A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology* 1969;19:813-25.
- 2) Saraiva JM, Baraiter M. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992;43:726-31.
- 3) Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran T. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;14:583-91.
- 4) Leber T. Uber Retinitis pigmentosa und angeborene amaurose. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol* 1869;15:1-25.
- 5) Tomita H, Ohno K, Tamai A. Joubert syndrome associated with Leber's congenital amaurosis. *Brain Dev (domestic edition)* 1979;11:459-65.
- 6) King MD, Dudgeon J, Stephenson JB. Joubert's syndrome with retinal dysplasia: Neonatal tachypnea as the clue to a genetic brain-eye malformation. *Arch Dis Child* 1984;59:709-18.
- 7) Ivarsson S, Bjerre I, Brun A, et al. Joubert syndrome associated with Leber amaurosis and multicystic kidneys. *Am J Med Genet* 1993;45:542-7.
- 8) Cho EH, Kim YS, Jin YH. Joubert syndrome presented with ocular motor apraxia. *J Korean Ophthalmol Soc* 1995;36:210-5.
- 9) Kwon GR, Kim MS, Chang HR. Congenital ocular motor apraxia without head thrust (A case of Joubert syndrome). *J Korean Ophthalmol Soc* 1996;37:1236-40.
- 10) Bordarier C, Aicardia J. Dandy-Walker syndrome and agenesis of the cerebellar vermis: Diagnostic problems and genetic

- counseling. Dev Med Child Neurol 1990;32:285-94.
- 11) Castori M, Valente EM, Donati MA, et al. NPHP1 gene deletion is a rare cause of Joubert syndrome related disorders. J Med Genet 2005;42:9.
- 12) Moore AT, Taloy DS. A syndrome of congenital retinal dystrophy and saccade palsy-a subset of Leber's amaurosis. Br J Ophthalmol 1984;68:421-31.
- 13) Noble KG, Carr RE. Leber's congenital amaurosis. A retrospective study of 33 cases and a histopathological study on one case. Arch Ophthalmol 1978;96:818-21.
- 14) Galvin JA, Fishman GA, Stone EM, Koenekoop RK. Clinical phenotypes in carriers of Leber congenital amaurosis mutations. Ophthalmology 2005;112:349-56.
- 15) Ferland RJ, Eyaid W, Collura RV, et al. Abnormal cerebellar development and axonal decussation due to mutations in AH11 in Joubert syndrome. Nat Genet 2004;36:1008-13.
- 16) Parisi MA, Bennett CL, Eckert ML, et al. NPHP1 gene deletion associated with juvenile nephronophthisis is present in a subset of individuals with Joubert syndrome. Am J Hum Genet 2004;75:82-91.
- 17) Traboulsi EI, Koenekoop R, Stone EM. "Lumpers or splitters? The role of molecular diagnosis in Leber congenital amaurosis". Ophthalmic Genet 2006;27:113-5.

=ABSTRACT=

Joubert Syndrome Associated with Leber's Congenital Amaurosis

Hee Kyung Yang, M.D.^{1,2}, Young Suk Yu, M.D., Ph.D.^{1,2}, Jeong-Min Hwang, M.D., Ph.D.^{1,3}

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Seoul National University Hospital Clinical Research Institute², Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital³, Seongnam, Korea

Purpose: To report a case of Joubert syndrome associated with Leber's congenital amaurosis.

Case Summary: A 7-month-old boy was referred for poor eye contact and esodeviation since birth. He could not fixate with his eyes or follow objects. Nystagmus in both eyes and moderate angle esotropia were present. Slit lamp examination and fundus examination showed no significant findings. Visual evoked potential and electroretinogram were extinguished in both eyes. The patient showed abnormal respiratory patterns, developmental delay, and hypotonia. Brain MRI showed aplasia of the cerebellar vermis, and he was diagnosed with Joubert syndrome. At 2 years of age, he was moderately able to fixate with his eyes and to crudely follow objects. Nystagmus and esotropia had diminished, but the visual evoked potential and electroretinogram still showed no response in both eyes.

Conclusions: Leber's congenital amaurosis can be associated with Joubert syndrome, and children with Leber's congenital amaurosis should be evaluated for associated systemic abnormalities.

J Korean Ophthalmol Soc 49(8):1360-1363, 2008

Key Words: Cerebellar vermis aplasia, Joubert syndrome, Leber's congenital amaurosis

Address reprint requests to Jeong-Min Hwang, M.D., Ph.D.

Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital

#166 Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam, Gyeonggi-do 463-707, Korea

Tel: 82-31-787-7379, Fax: 82-31-787-4057, E-mail: hjm@snu.ac.kr