

= 증례보고 =

겔솔린형 격자 각막 이영양증 1예

김태협 · 배지현 · 임동희 · 정의상 · 정태영

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실

목적: 겔솔린형 격자 각막 이영양증 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 61세 남자 환자가 양안의 심한 건조 증상으로 내원하였다. 안과적 검사에서 나안시력은 양안 0.7이었으며, 양안 안압은 18 mmHg였다. 세극등 현미경 검사에서 양쪽 각막의 점상 상피미란 및 기질 내의 다양한 깊이에서 산재된 격자선들이 관찰되었다. 피부 이완증과 얼굴근육 약화 소견과 같은 특징적인 얼굴 모습이 관찰되었다. 피부는 얇고 밀랍 같았으며 저작 근육의 용적이 감소되어 있었고 눈감기 근육이 약화되어 있었다. DNA 분석결과 겔솔린 유전자 변이가 관찰되었다.

결론: 이 논문에 실린 증례는 대한민국에서 처음 보고하는 겔솔린형 격자 각막 이영양증 환자이다. 안과적인 증상이 이환 초기에 나타나는 증상으로 질병의 발견과 전신적인 침범 여부에 대한 정밀 검사를 위해 안과 의사의 역할이 중요하다.

(대한안과학회지 2013;54(4):667-670)

메레토자 증후군(Meretoja's syndrome)은 상염색체 우성으로 유전되는 아밀로이드증으로 메레토자에 의해 남부 핀란드에서 처음 보고되었다.¹ 이후 영국, 프랑스, 네덜란드, 미국, 스페인 포르투갈, 일본 등에서 증례가 보고되었다.²⁻⁸

이 질환은 몇몇 다른 이름으로도 알려졌는데 familial amyloidosis-Finnish type (FAF), Kymenlaakso syndrome, familial amyloid neuropathy type IV, amyloidosis V, AGel amyloidosis 등이다. 정확한 명칭(국제 각막 이영양증 분류 위원회)은 겔솔린형 격자 각막 이영양증(lattice corneal dystrophy, gelsolin type) 또는 간단히 LCD2이다.⁹

관련된 유전자는 9q34 염색체에 위치해 있는 겔솔린 유전자의 변이이며, 뉴클레오타이드 654 위치에서 아데닌 또는 티민을 구아닌으로 바꾸는 단일 염기서열의 돌연변이이다. 이러한 돌연변이로 인하여 비정상적인 겔솔린 분해산물이 신체에 쌓이게 되어 질병을 일으킨다.¹⁰

메레토자 증후군의 첫 번째 징후는 아밀로이드 침착을 동반한 격자 각막 이영양증으로 30대에 처음으로 관찰되는 경우가 일반적이다. 또한 전신적인 아밀로이드 침착으로 인하여 얼굴신경의 말초성 마비, 피부이완증, 특징적인 얼굴

형태의 변화 등이 일어날 수 있다.³ 완치는 불가능하며 모든 치료는 대증적인 치료에 국한된다. 안과적 증상이 처음으로 나타나기 때문에 질병의 진단과 치료에 안과 의사의 역할이 중요하다.¹¹ 메레토자 증후군은 대한민국에서 이전에 보고된 바가 없기에 증례를 보고하는 바이다.

증례보고

61세 남자 환자가 양안의 심한 건조 증상으로 내원하였다. 10년 전 당뇨병을 진단받았으며 3년 전에는 원발성 개방각녹내장으로 우안 섬유주절제술을 시행 받았다. 안과적 검사에서 나안시력은 양안 0.7이었으며, 양안 안압은 18 mmHg였다. 세극등 현미경 검사에서 양쪽 각막의 점상 상피미란 및 기질 내의 다양한 깊이에서 산재된 격자선들이 관찰되었다(Fig. 1). 또한 피부 이완증과 얼굴근육 약화 소견과 같은 특징적인 모습이 관찰되었다. 피부는 얇고 밀랍 같았으며 저작 근육의 용적이 감소되어 있었고 눈감기 근육이 약화되어 있었다(Fig. 2).

본자 유전학 검사를 다음과 같은 방법으로 시행하였다. Wizard Genomic DNA Purification kit (Promega, Madison, WI)를 이용하여 말초 혈액 백혈구에서 Genomic DNA를 추출하였다. 고안된 primer set (5'-tctactgtgttgctggaagc-3' and 5'-tacgcactataccctgggtg-3')를 이용하여 gelsolin gene (GSN) 4번 엑손을 증폭시켰다. Thermal cycler (model 9700, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 중합효소 연쇄반응을 다음과 같이 시행하였다. 섭씨 94도에서 30초

■ 접수 일: 2012년 5월 11일 ■ 심사통과일: 2012년 8월 20일
■ 게재허가일: 2013년 3월 13일

■ 책임저자 정태영

서울특별시 강남구 일원로 81
성균관대학교 삼성서울병원 안과
Tel: 02-3410-3569, Fax: 02-3410-0074
E-mail: tychung@skku.edu

* 이 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제105회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

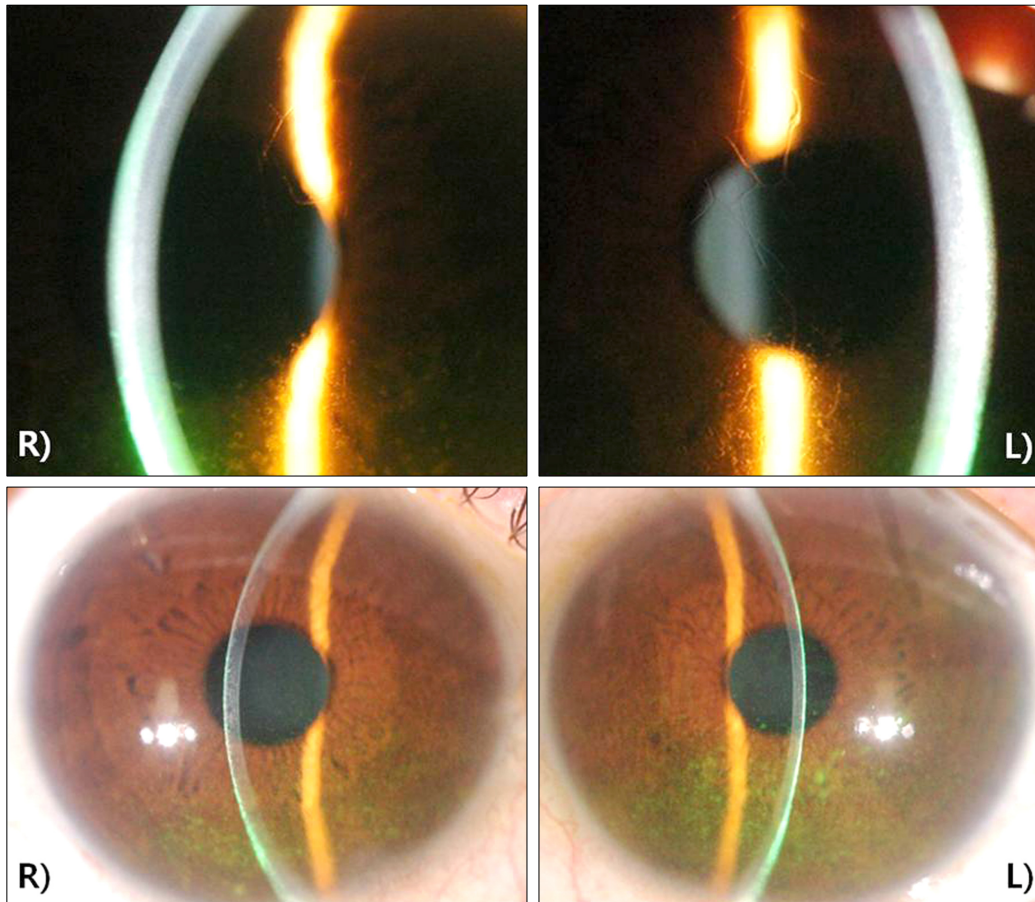


Figure 1. Photograph of the anterior cornea illustrating stromal lattice deposits. Lattice lines are seen centrally.

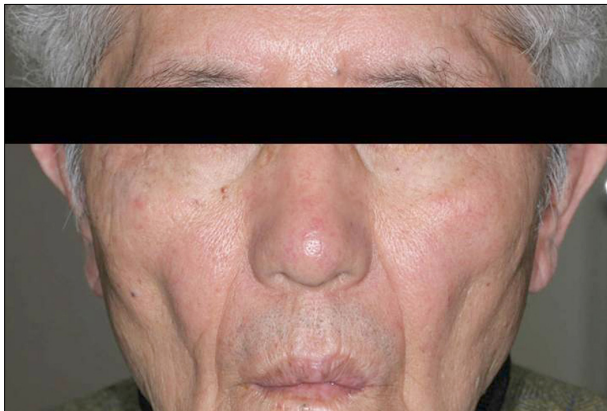


Figure 2. Clinical photographs illustrating a smooth brow, drooping face, and protuberant lip.

간 denaturation을 시행하고 섭씨 60도에서 30초간 annealing 후 섭씨 72도에서 30초간 extension 시키는 과정을 32 회 반복하였다. 10 unit의 shrimp alkaline phosphatase와 2 unit의 exonuclease I (USB Corp., Cleveland, OH, USA) 을 이용하여 amplicon (5 μ L)으로 처리한 다음, ABI Prism 3130xl genetic analyzer (Applied Biosystems)에서 BigDye

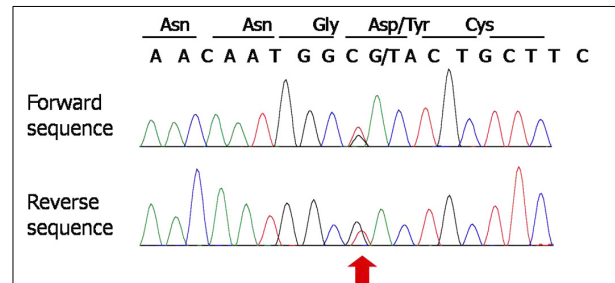


Figure 3. Direct sequencing of the GSN gene in the patient. A heterozygous missense mutation was identified in the patient: c.654G > T (p.Asp214Tyr) (arrow).

Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Applied Biosystems)를 사용하여 직접적인 유전자 배열순서 검사를 시행하였다. DNA 분석결과 겔솔린 유전자 변이가 관찰되었다(Fig. 3).

고 찰

격자 각막 이영양증은 각막내의 아밀로이드 축적이 특징적으로 나타나는 질환군이다. I형과 IIIA형도 상염색체 우

성유전을 보이지만 II형과는 다르게 전신적인 침범이 없으며, 격자의 모양과 유병 연령으로 II형과 구분이 되며, 5q31 염색체의 TGFBI 유전자의 변이가 관찰된다.^{12,13} 격자 각막 이영양증 II형(LCD2)은 전신적인 증상을 동반하며 각막의 형태는 다른 형태의 격자 각막 이영양증과 다르다. 격자선은 상대적으로 가늘며, 각막기질의 전면에서 후면까지 연장되어 있으며, I형이나 IIIA형과는 다르게 각막 주변부에서 주로 관찰이 된다. 시력은 50대까지 유지되는 경우가 많으며, 각막 미란의 정도는 I형 보다 경한 경우가 많다.¹⁰

겔솔린은 액틴을 절단하는 단백질로 세포외 공간에서 액틴의 독성 효과를 막아주고, 상처치유와 염증 관련된 세포들의 이동을 도와주는 역할을 하고 있다.¹⁴⁻¹⁹ 9q34 염색체에서 겔솔린 유전자의 두 개의 변이가 LCD2를 유발하는 것으로 알려졌는데, 첫 번째는 654 뉴클레오티드의 구아닌에서 아데닌으로의 전이로 아스파르트산에서 아스파라긴으로 전환을 일으킨다.^{15,19} 이 전이는 미국과 일본에서 발표된 증례를 포함하여 모든 핀란드인에서 발견되는 흔한 돌연변이다.¹⁶ 두 번째는 654 뉴클레오티드의 구아닌에서 티민으로의 전이로 아스파르트산에서 타이로신으로의 전환을 일으키며, 네델란드와 체코에서 발표된 증례에서 보인 돌연변이로, 본 연구에서 보이는 돌연변이와 일치한다.¹⁷

본 증례에서 환자는 전형적인 겔솔린형 격자 각막 이영양증의 안과적 특징을 보여주고 있다. 환자는 서서히 진행되는 시력저하를 호소하고 있고, 만성 개방각 녹내장으로 진단되었다. 연구에 의하면 안압의 상승은 섬유주 그물에서 아밀로이드가 발견되지 않는 것으로 보아, 아밀로이드 축적에 의한 기전보다는 섬유주 그물 세포에서의 변이된 겔솔린으로 인한 것으로 보여진다.¹⁷

이환된 환자에서 아밀로이드 축적은 특징적으로 얼굴신경에서 나타난다. 얼굴신경의 위쪽 가지의 말초성 마비는 겔솔린형 격자 각막 이영양증의 두드러진 신경학적 징후이다. 이러한 신경병증은 40세 이후에는 아래쪽 가지까지 침범하게 되는 경우를 흔하게 볼 수 있다. 각막의 경우 격자선은 삼차 신경의 가지를 따라서 나타난다. 삼차신경 침범과 관련하여 각막의 감각은 줄어들거나 소실되며, 저작근의 기능은 약화되며 부분적인 얼굴 지각 감퇴를 일으킨다.^{18,19}

이 논문에 실린 증례는 대한민국에서 처음 보고하는 겔솔린형 격자 각막 이영양증 환자로 전형적인 전신적인 증상과 안과적 증상을 보여주고 있다. 안과적인 증상이 이환 초기에 나타나는 증상으로 질병의 발견과 전신적인 침범 여부에 대한 정밀 검사를 위해 안과영역의 임상증상을 명확히 인지하는 것이 중요하다.

참고문헌

- 1) Meretoja J. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Ann Clin Res* Dec 1969;1:314-24.
- 2) Donders PC, Blanksma LJ. Meretoja syndrome. Lattice dystrophy of the cornea with hereditary generalized amyloidosis. *Ophthalmologica* 1979;178:173-80.
- 3) Kiuru S. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid* 1998;5:55-66.
- 4) Mearza AA, Ajao M, Etchells DE. Familial amyloidosis of the Finnish type. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1311.
- 5) Conceição I, Sales-Luis ML, De Carvalho M, et al. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type, in a Portuguese family: clinical and neurophysiological studies. *Muscle Nerve* 2003;28:715-21.
- 6) Chastan N, Baert-Desurmont S, Saugier-Verber P, et al. Cardiac conduction alterations in a French family with amyloidosis of the Finnish type with the p.Asp187Tyr mutation in the GSN gene. *Muscle Nerve* 2006;33:113-9.
- 7) Huerva V, Velasco A, Sánchez MC, et al. Lattice corneal dystrophy type II: clinical, pathologic, and molecular study in a Spanish family. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:424-9.
- 8) Ikeda M, Mizushima K, Fujita Y, et al. Familial amyloid polyneuropathy (Finnish type) in a Japanese family: Clinical features and immunocytochemical studies. *J Neurol Sci* 2007;252:4-8.
- 9) Weiss JS, Møller HU, Lisch W, et al. The IC3D classification of the corneal dystrophies. *Cornea* 2008;27:S1-83.
- 10) Kivelä T, Tarkkanen A, Frangione B, Ghiso J, Haltia M. Ocular amyloid deposition in familial amyloidosis, Finnish: an analysis of native and variant gelsolin in Meretoja's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:3759-69.
- 11) Tanskanen M, Paetau A, Salonen O, et al. Severe ataxia with neuropathy in hereditary gelsolin amyloidosis: a case report. *Amyloid* 2007;14:89-95.
- 12) Munier FL, Korvatska E, Djemaï A, et al. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nat Genet* 1997;15:247-51.
- 13) Yamamoto S, Okada M, Tsujikawa M, et al. A kerato-epithelin (betaig-h3) mutation in lattice corneal dystrophy type IIIA. *Am J Hum Genet* 1998;62:719-22.
- 14) Witke W, Sharpe AH, Hartwig JH, et al. Hemostatic, inflammatory, and fibroblast responses are blunted in mice lacking gelsolin. *Cell* 1995;81:41-51.
- 15) Maury CP, Kere J, Tolvanen R, de la Chapelle A. Finnish hereditary amyloidosis is caused by a single nucleotide substitution in the gelsolin gene. *FEBS Lett* 1990;276:75-7.
- 16) Sunada Y, Shimizu T, Nakase H, et al. Inherited amyloid polyneuropathy IV (gelsolin variant) in a Japanese family. *Ann Neurol* 1993;33:57-62.
- 17) de la Chapelle A, Tolvanen R, Boysen G, et al. Gelsolin-derived familial amyloidosis caused by asparagine or tyrosine substitution for aspartic acid at residue 187. *Nat Genet* 1992;2:157-60.
- 18) Collan Y, Meretoja J. Inherited systemic amyloidosis (Finnish type): ultrastructure of the skin. *Ann Clin Res* 1978;10:43-7.
- 19) Carrwik C, Stenevi U. Lattice corneal dystrophy, gelsolin type (Meretoja's syndrome). *Acta Ophthalmol* 2009;87:813-9.

=ABSTRACT=

Lattice Corneal Dystrophy, Gelsolin Type: The First Case Report in Korea

Tae Hyup Kim, MD, Ji Hyun Bae, MD, Dong Hui Lim, MD, Eui Sang Chung, MD, PhD,
Tae Young Chung, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report the first case of lattice corneal dystrophy, gelsolin type in Korea.

Case summary: A 61-year-old man visited our clinic with severe dry eye symptom in both eyes. Clinical examination revealed in both eyes a visual acuity of 0.7 without correction and intraocular pressure of 18 mm Hg. On slit-lamp examination, both corneas had scattered lattice lines at various depths within the stroma with punctate epithelial erosions. The patient had characteristic features of Meretoja syndrome, including cranial neuropathy characterized by dermatochalasis and facial weakness, and was positive for the gelsolin mutation according to DNA analysis. This is the first description of a patient with lattice corneal dystrophy, gelsolin type in Korea.

Conclusions: This is the first description of a patient with lattice corneal dystrophy, gelsolin type in Korea and demonstrates the importance of recognizing the systemic and ophthalmic features for appropriate management of the condition.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(4):667-670

Key Words: Amyloidosis, Gelsolin, Lattice corneal dystrophy, Meretoja syndrome

Address reprint requests to **Tae Young Chung, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center
#81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-3569, Fax: 82-2-3410-0074, E-mail: tychung@skku.edu