

## 중년에 시신경병증이 발현된 샤르코-마리-투스병 2A형 환자 증례 1예

### Bilateral Optic Neuropathy in Middle-Aged Woman Associated with Charcot Marie Tooth Disease Type 2A: A Case Report

류영주<sup>1</sup> · 유영석<sup>1,2</sup> · 김성준<sup>1,2</sup>

Yung Ju Yoo, MD<sup>1</sup>, Young Suk Yu, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Seong Joon Kim, MD, PhD<sup>1,2</sup>

서울대학교 의과대학 안과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교병원 임상의학연구소 서울인공안구센터<sup>2</sup>

Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul, Korea  
Seoul Artificial Eye Center, Seoul National University Hospital Clinical Research Institute<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Purpose:** Charcot-Marie-Tooth disease type 2A (CMT2A) is caused by mutations in the mitofusin 2 (MFN2) genes associated with variable central nervous system (CNS) involvement. The authors report a case of a middle-aged woman with genetically confirmed CMT type 2 (CMT2), combined with delayed-onset bilateral optic neuropathy.

**Case summary:** A 47-year-old woman presented with complaints of subacute decrease of visual acuity in both eyes. Her corrected visual acuity was 20/200 in the right eye and 20/320 in the left eye. Fundus photographs revealed bilateral disc pallor and diffuse retinal nerve fiber layer defects. No papillomacular bundle defect was observed. Goldmann perimetry showed central scotoma in both eyes. She had suffered from muscle wasting of the legs and foot deformities such as high arches and hammer toes since childhood and required a wheelchair for ambulation. A series of CMT gene mutation tests revealed an MFN2 gene mutation, c.617C>T (p.Thr206Ile), and the patient was diagnosed with CMT2A.

**Conclusions:** Charcot-Marie-Tooth disease is a common inherited neuromuscular disorder and CMT2A, an axonal CMT neuropathy, is associated with bilateral optic neuropathy. Therefore, suspecting CMT and testing for gene mutations as part of the work-up in patients with subacute bilateral optic neuropathy associated with peripheral neuropathy is critical.

J Korean Ophthalmol Soc 2014;55(4):628-632

**Key Words:** Bilateral optic neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease type 2A, Mitofusin2

샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth, CMT)은 신경전도 검사상 이상이 있는 유전성 운동신경병으로 드물지 않게 나타난다.<sup>1</sup> 임상적으로 발, 하지, 손, 전완부에서 천천히 진행되는 근 변성과 정도의 감각 손실을 보인다. 지난 15년 동안 유전자검사 기법으로 40개 이상의 유전운동감각신경병에 대한 유전자 위치(locus)가 발견되었으며 20개 이상의

원인 유전자가 밝혀졌다.<sup>2</sup> 유전자검사를 통해 샤르코-마리-투스병 2A형(Charcot-Marie-Tooth disease type 2A, CMT 2A)으로 확진된 환자 중 시신경병증이 발현된 경우는 국내에 아직 보고된 바 없다. 이에 저자들은 CMT 2A 환자에서 중년기에 시신경병증이 나타난 1명의 환자를 발견하여 소개하고, 다른 유전신경병증과 임상적 특성을 비교해보고자 한다.

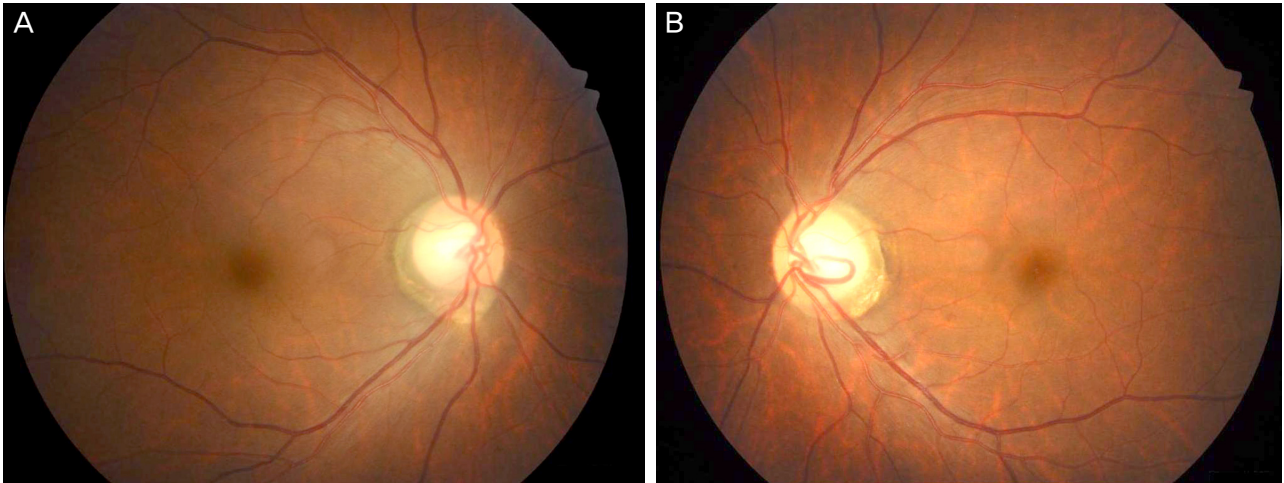
■ Received: 2013. 6. 21.      ■ Revised: 2013. 10. 29.

■ Accepted: 2014. 3. 4.

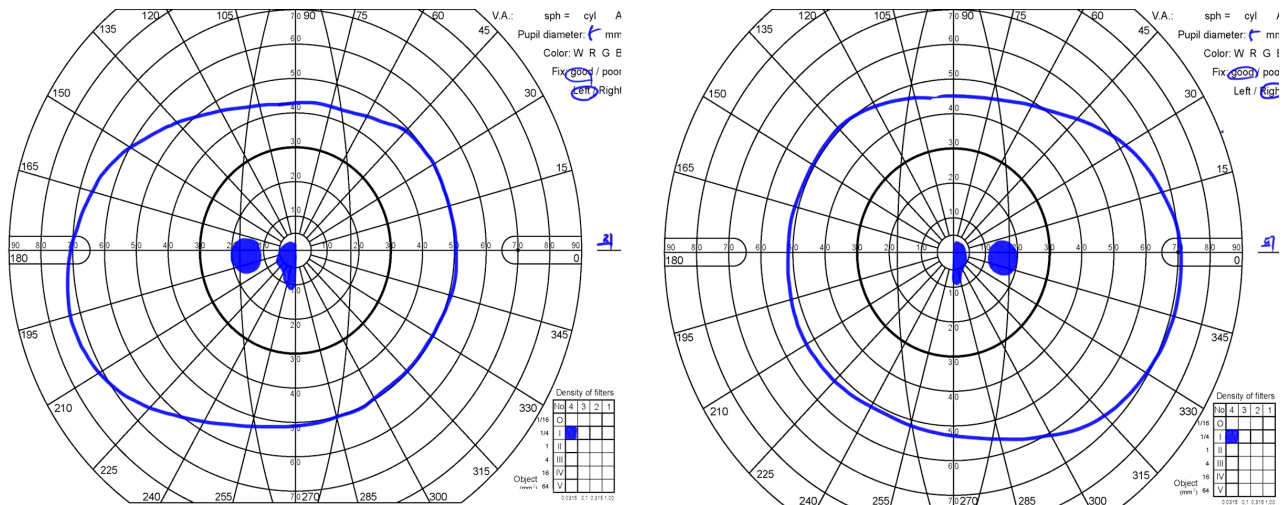
■ Address reprint requests to Seong Joon Kim, MD, PhD  
Department of Ophthalmology, Seoul National University  
Hospital, #101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: 82-2-2072-1979, Fax: 82-2-741-3187  
E-mail: ophjun@gmail.com

#### 증례보고

47세 여자환자가 진행되는 시력저하를 주소로 의뢰되었다. 환자의 키는 162 cm고 몸무게는 66.4 kg였다. 가족력상



**Figure 1.** Color fundus photograph of right eye (A) and color fundus photograph for left eye (B) of the patient at the initial visit. Disc pallor is observed but disc hyperemia or pseudoedema is not observed in both eyes. Note and margin of the retinal nerve fiber layer defect is not definite in both eyes.



**Figure 2.** Goldmann visual fields (GVF) reveal central scotoma in both eyes. She had suffered a simultaneous subacute visual acuity decrease in her both eyes.

1남 5녀 중 장녀로 3번째 여동생의 1남 1녀 중 아들이 근이영양증(muscular dystrophy)으로 진단받았다. 환자는 4개월 전부터 점진적으로 진행되는 시력저하를 호소하였다.

내원 4개월 전인 2012년 8월 타병원에서 시행한 시력검사상 나안시력은 우안 0.8, 좌안 0.7이었다. 이후로 원거리 사물이 흐릿하게 보이기 시작했다. 2012년 12월 초진 시 최대교정시력은 우안 0.1, 좌안 0.06이었고 안저검사상 양안 시신경 유두에 경도의 이측부창백 외 이상 소견은 없었다(Fig 1). 골드만시야검사상 양안중심암점이 관찰되었다(Fig. 2). 조영증강 안와자기공명영상은 특이 소견 없었고 조영증강뇌자기공명영상은 T2조영증강 영상에서 양측중간소뇌다리(middle cerebella peduncle, MCT)에 조영증강 소견이 보였다.

문양시유발전위검사(pattern reversal visual evoked potentials,

PR-VEP)에서 양측 P1의 잠복기가 연장되어 있었다(Fig. 3). 망막전위도검사(electroretinogram)에서는 특이소견 없었다(Fig. 4). 굴절교정검사상 양안에 중등도의 근시, 우안의 정도의 난시가 있었다. 하다-랜드-리틀(Hardy-Rand-Rittle, HRR) 색각검사 상 양안 모두 한 개의 시표도 읽지 못하는 심한 색각이상을 보였다. 대광반사는 정상이었고, 상대구심성동공운동장애는 나타나지 않았다.

신경학적 검사상 어깨내전을 제외한 운동기능이 떨어져 있었고, 운동기능의 손상 정도는 근위부보다 원위부에서 심했다. 감각검사상 통증에 대한 감각반응은 대칭적이었다. 상완이두근 반사는 정상이나 상완요골근, 상완삼두근, 슬개반사, 아킬레스건반사는 소실되어 있었다. 환자는 초등학교 4학년 때까지 양발에 자신의 의지와 상관없이 힘이 들어가

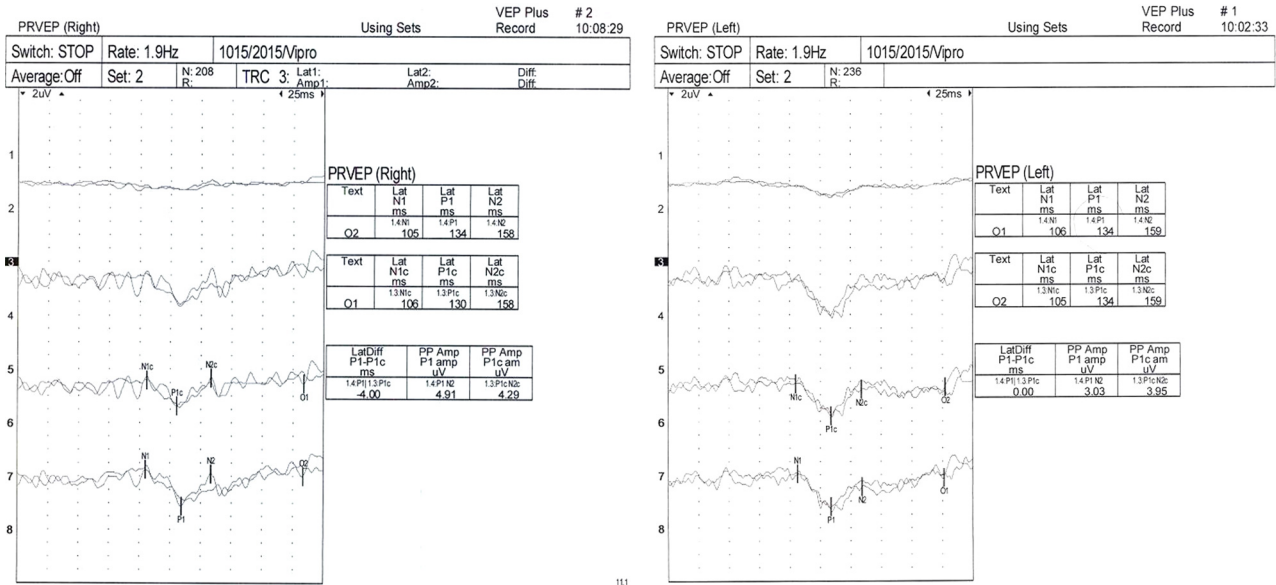


Figure 3. Pattern Reversal Visual Evoked Potential (PR-VEP) shows delayed P100 latency in both eyes.

양발을 내번(inversion)한 상태로 보행하였다. 하지 근위축에 의한 임상 증상은 서서히 발현하여 점진적으로 악화되었고, 초등학교 4학년 때 타 병원에서 아킬레스건을 연장하는 수술을 받았다. 이후 양측발목관절을 90도로 유지한 상태로 굽히거나 펴지 못하고 지팡이 보조보행을 하였고 현재는 휠체어 거동을 하고 있다.

환자는 레베르씨 유전시신경병증의 원인인 사립체 DNA 돌연변이 중 3460G>A, 11778G>A, 14484T>C와 4171C>A 돌연변이는 모두 음성이었으나 MFN2 유전자 exons 1-19와 그 측부(flanking region)를 서열분석(sequencing)한 결과 기존에 보고된 돌연변이, c.617C>T (p.Thr206Ile)가 검출되었다. 이와 같은 결과를 바탕으로 환자는 CMT 2A로 진단되었다.

## 고 찰

CMT는 신경전도 검사상 이상이 있는 유전운동감각신경병으로 약 2,500명 중 한 명의 유병률을 보인다.<sup>3</sup> CMT는 유전형식, 신경전도검사 그리고 신경병리에 따라 크게 상염색체 우성 유전을 하며 탈수초성 병변을 가진 CMT1과 우성유전을 하며 축삭성 병변을 가진 CMT2 두 가지 그룹으로 나뉜다.<sup>4</sup> 이외에 X 염색체 관련 CMTX, 우성중간(dominant- intermediate) CMT형, 그리고 말단 유전성 운동신경병증(distal hereditary motor neuropathy, dHMN)이 CMT1과 CMT2로 나뉜 2개의 분류 외 소수 그룹에 해당한다. 지금까지 약 40개 이상의 유전운동감각신경병에 대한 유전자 위치가 알려졌으나 이미 알려진 유전자위치와 연관성이 없는 경우도 많아 50개 이상의 발병원인 유전자들이 더 있을 것으로 추정되기도 하였다.<sup>5</sup>

CMT는 전형적으로 추상족지(hammer toe), 요족(pescavus foot, high arch foot)으로 시작하는 내인성 근위축을 보이고 점진적으로 하지 말단에서부터 허벅지 아래 삼분의 일로 진행하여 전형적인 말단부 위축을 보인다. 이와 함께 손부터 시작되어 전완부에도 이상 소견을 보인다. 감각 이상은 운동 이상과 동일한 경로를 따르고 공통적으로 진동, 접촉, 통증에 대해 둔감한 반응을 보인다. 때때로 인지감각 상실 이 감각실조증(sensory ataxia)을 유발하기도 한다. 심전부 반사는 소실되거나 반응의 정도가 약해지고 원위부에서 근위부로 진행한다. 척추측만증을 포함하는 골격계 변형을 보이기도 한다.<sup>6</sup> CMT에서 시신경병증이 동반되는 사례는 외국문헌에 보고된 바가 있고 가장 흔하게 보고된 그룹은 Mitofusin2 (MFN2) 돌연변이에 의한 CMT 2A와 유전성운동감각신경병증 VI (hereditary motor and sensory neuropathy VI, HMSN VI)이다.<sup>6</sup>

Chung et al<sup>7</sup>은 신경생리학적인 이상이 10세 미만에 나타난 CMT 2A 환자 3명에서 CMT 발병 기간 동안 나타난 점진적인 양안 시신경 위축을 보고하였다. 3명의 환자 중 2명은 같은 가계에 속하였고 10대 초반에 아급성의 시각 이상을 보였다. 세 환자 모두 양안 중심암점, 색각 이상을 보였다. 상대구심성동공운동장애는 없었고 안저검사상 백색의 편평한 시신경 유두, 유두주위 혈관 감쇠(attenuation), 얇아진 시신경 섬유층 등의 소견을 보였다. Wakerley et al<sup>8</sup>은 CMT 1A로 진단된 57세 남자 환자에서 시신경염이 재발한 사례를 보고하고, 말초신경병증 환자에서 중추신경계 이상이 유발되는 원인에 대해서 peripheral myelin protein (PMP22) 단백질이 과발현되어 면역반응이 증가되면서 PMP22와 유사한 구조를

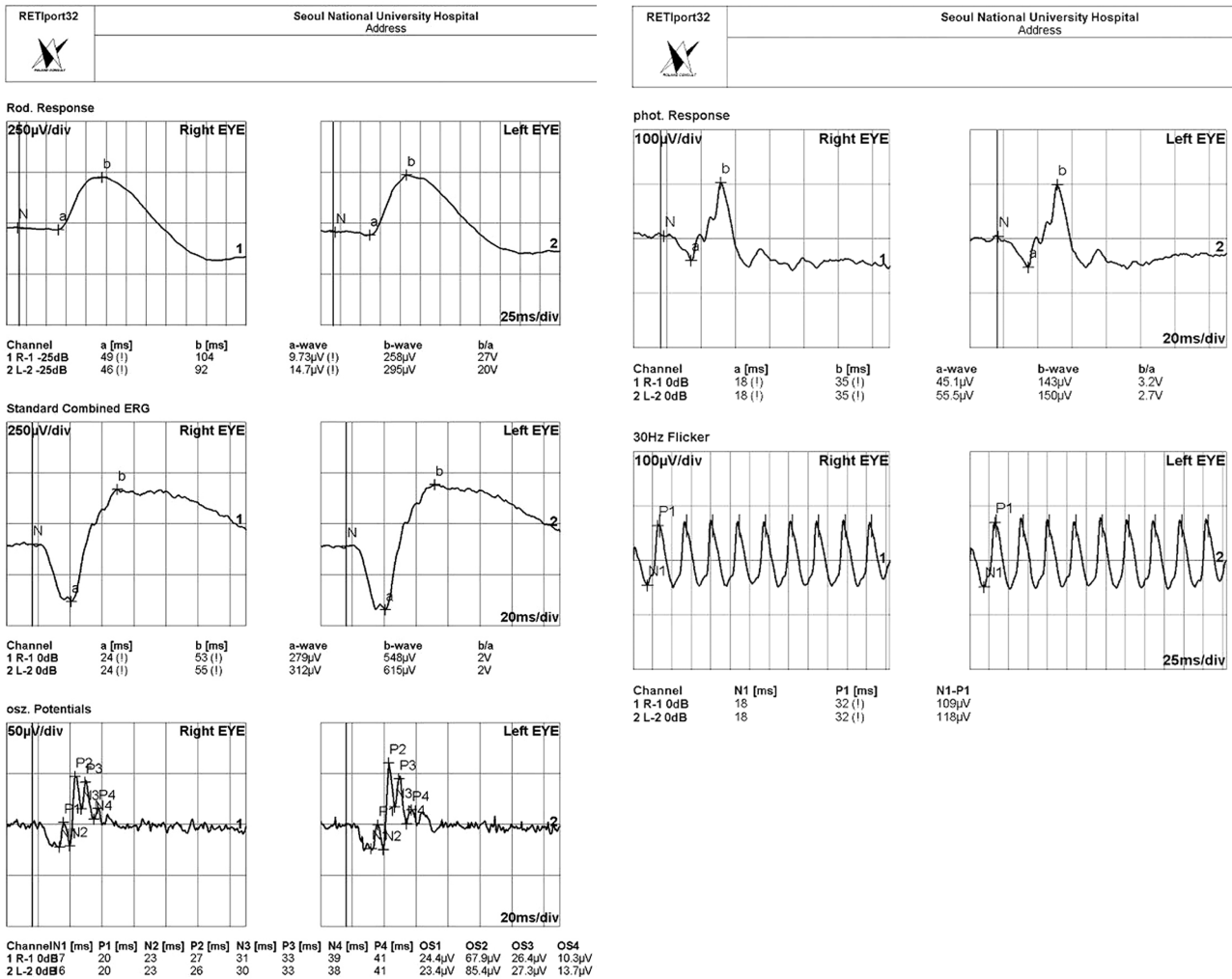


Figure 4. Electroretinogram reveals no definite abnormal findings.

가진 중추신경계 축삭 단백질에 교차 반응을 보였기 때문 이라고 추정하였다. Kim et al<sup>9</sup>은 Xq21.32-24 locus에 이상이 있고, X 염색체 연관 열성 유전을 보이는 CMTX5로 진단된 남자 환자 5명을 보고하였다. CMTX5에서 나타나는 특징적 임상양상으로 감각신경성(sensori-neuronal) 및 언어습득 전 (prelingual) 청력 손실, 10세경 발현되는 진행성의 시각장애 그리고 시각장애와 같은 시기에 나타나는 말초신경병증 세 가지가 있다고 보고하였다.<sup>9</sup> 그러나 CMTX5 로 진단된 환 자에서 나타난 시신경병증의 임상적 특성은 기술되지 않았 다.

Voo et al<sup>1</sup>이 발표한 바에 따르면 HMSN VI에서는 경도의 시신경 이축창백과 시야이상의 발현시기가 매우 넓게 분포 되어 있다. 시야이상의 진행은 중심시야가 포함될 경우 빠 를 수 있지만, 10대 전에 나타나는 경우는 매우 드물었다. 대개 시야검사에서는 양안의 중심암점과 함께 주변부 시야 협착이 나타났다.

앞서 보고된 증례에 따르면 다수의 환자에서 수년에 걸

쳐 시력과 색각의 이상, 중심암점이 지속되거나 회복되었 다. 그러나 양측 시신경창백은 모든 환자에서 남았고 시유 발전위도 검사의 이상은 시력, 색각이상, 그리고 시야이상 이 회복된 환자 일부에서 남기도 했다.<sup>6</sup>

본 증례의 환자는 수개월에 걸친 아급성의 양안 시력저 하와 시신경유두의 이축창백, 골드만시야검사상 양안 중심 암점, 색각이상, 시각유발전위검사 상 P1 잠복기의 연장을 보였으나 상대구심성동공운동장애는 없었다. 환자는 그 동 안 보고된 CMT 2A형 환자에서 나타난 시신경병증과 달리 시신경병증에 의한 증상이 근위축 등의 다른 증상과 비교 하여 상당히 지연되어 발현했다는 특성이 있다. 기존의 보 고에서 동일한 유전자 돌연변이를 보인 증례는 근위축 등 의 말초운동신경의 이상의 발생 시기가 3세로 본 증례의 환 자와 크게 다르지 않았지만 시신경병증에 의한 임상증상은 19세로 훨씬 이른 시기에 발생하였다는 차이점이 있다. 시 신경병증에 의한 임상 증상은 수개월에 걸쳐 악화되어 본 증례의 환자와 유사한 경과를 보였다.

CMT 2A에 동반된 시신경병증과 감별 진단해야 할 질환으로 아급성으로 발현되는 시신경병증인 레베르유전시신경병증(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)을 들 수 있다. 사립체의 점돌연변이에 의한 레베르유전시신경병증의 경우 중심시야결손이나 주시점맹점암점을 보인다는 점과 상대성구심성동공운동장애가 없다는 점은 본 증례의 환자와의 유사하나 시신경유두황반다발(papillomacular bundle)이 특징적으로 심하게 손상을 받는다는 점과,<sup>10</sup> 급성으로 무통성 시각장애가 시작되어 반대편 눈에는 보통 수주에서 수개월 지나 시력 손상이 나타난다는 점은 차이점으로 들 수 있다. 본 증례의 환자는 양안 시각장애가 동시에 나타나 수개월에 걸쳐 서서히 진행하였고 안저검사상 시신경섬유층결손이 명확히 경계 지어지지 않았다.

이번 보고를 통해 근위축이 초기에 발현된 말초시신경병증 환자에서 중년 이후에도 시신경병증이 발생할 수 있음을 알 수 있었다. 말초시신경병증 환자에서 아급성 양안 시력저하와, 중심암점 및 비특이적인 시신경섬유다발 결손을 보일 경우 CMT를 의심하여 이에 대한 유전자검사를 시행하는 것이 적절한 진단에 도움이 되겠다.

## REFERENCES

- 1) Voo I, Allf BE, Udar N, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy type VI with optic atrophy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:670-7.
- 2) Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Curr Opin Neurol* 2004;17:579-85.
- 3) Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 1974;6:98-118.
- 4) Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol* 2009;8:654-67.
- 5) Barisic N, Claeys KG, Sirotkovic-Skerlev M, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: a clinico-genetic confrontation. *Ann Hum Genet* 2008;72:416-41.
- 6) Zühner S, De Jonghe P, Jordanova A, et al. Axonal neuropathy with optic atrophy is caused by mutations in mitofusin 2. *Ann Neurol* 2006;59:276-81.
- 7) Chung KW, Kim SB, Park KD, et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations. *Brain* 2006;129:2103-18.
- 8) Wakerley BR, Harman FE, Altmann DM, Malik O. Charcot-Marie-Tooth disease associated with recurrent optic neuritis. *J Clin Neurosci* 2011;18:1422-3.
- 9) Kim HJ, Sohn KM, Shy ME, et al. Mutations in PRPS1, which encodes the phosphoribosyl pyrophosphate synthetase enzyme critical for nucleotide biosynthesis, cause hereditary peripheral neuropathy with hearing loss and optic neuropathy (cmtx5). *Am J Hum Genet* 2007;81:552-8.
- 10) Sadun AA, Win PH, Ross-Cisneros FN, et al. Leber's hereditary optic neuropathy differentially affects smaller axons in the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:223-32.

1) Voo I, Allf BE, Udar N, et al. Hereditary motor and sensory neuro-

## = 국문초록 =

### 중년에 시신경병증이 발현된 샤르코-마리-투스병 2A형 환자 증례 1예

**목적:** 중년여성 환자에서 샤르코-마리-투스병 2A형에 동반된 지연 발현 시신경병증 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.  
**증례요약:** 47세 여자 환자가 4개월 전부터 점진적으로 진행되는 양안의 시력저하로 내원하였다. 최대교정시력은 우안 0.1, 좌안 0.06이었고, 안저검사상 양안의 시신경유두창백과 망막신경섬유층 결손이 관찰되었으며, 시야검사상 양안 모두 중심암점이 관찰되었다. 환자는 유아기부터 서서히 진행된 양 하지 위축으로 휠체어 거동을 하고 있었다. Mitofusin2 (MFN2) 유전자돌연변이검사상 샤르코-마리-투스병 2A형(CMT 2A)에 기보된 돌연변이인 c.617C>T (p.Thr206Ile)가 검출되어 CMT 2A로 확진되었다.  
**결론:** 샤르코-마리-투스병은 흔한 말초신경병증의 하나로 CMT 2A형에서는 양측성 시신경병증을 동반할 수 있으므로, 원위부 근위축 및 말초신경병증을 가진 환자에서 나타난 시력저하 및 시야이상을 진단할 때 샤르코-마리-투스병을 감별해야 한다.  
 <대한안과학회지 2014;55(4):628-632>