

비에띠결정색소망막이영양증에서 나타난 바깥 망막 관상화 3예

Three Cases of Outer Retinal Tubulation in Bietti's Crystalline Dystrophy

김용일¹ · 김인택² · 김진선¹

Yong Il Kim, MD¹, In Taek Kim, MD, PhD², Jin Seon Kim, MD¹

제일안과병원¹, 경북대학교 의학전문대학원 안과학교실²

Cheil Eye Hospital¹, Daegu, Korea

Department of Ophthalmology, Kyungpook National University School of Medicine², Daegu, Korea

Purpose: To report the prevalence and the characteristics of outer retinal tubulation (ORT) in Bietti's crystalline dystrophy in 6 eyes of 3 patients.

Case summary: Three patients with Bietti's crystalline dystrophy were examined using color fundus photography, fundus auto-fluorescence picture, spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), fluorescein angiography, electroretinogram and electrooculogram. ORT was detected in 3 of 3 (100%) Bietti's crystalline dystrophy patients. SD-OCT B-scan revealed hyperreflective material inside the hyporefective internal space with hyperreflective border. ORT was observed under the fovea or outside the fovea and on the outer nuclear layer in the retina. ORTs were no greater than 70 x 140 μ m in size when measured using SD-OCT B-scan image.

Conclusions: ORT was observed frequently in patients with Bietti's crystalline dystrophy. These findings can potentially predict the extensive photoreceptor abnormalities in retinal pigment epithelial atrophy.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(7):1141-1148

Key Words: Bietti's crystalline dystrophy, Outer retinal tubulation, Spectral domain optical coherence tomography

비에띠결정색소망막이영양증은 1937년 비에띠가 각막과 망막이상증이 있는 3명의 환자에 대해 보고하면서 알려지게 되었다. 비에띠결정색소망막이영양증은 노랗고 흰 망막결정색소침착물(crystal)이 주로 후극부에 침착되며 망막색소상피의 위축과 맥락막 경화와 관련된 망막변성을 특징으로 한다. 환자들은 망막색소상피변성처럼 시력저하, 암점, 그리고 야맹증을 호소하며, 아시아인에게 좀 더 많이 발생한다고 보고되지만 전체적인 발생률은 높지 않다.¹

스펙트럼영역 빛간섭단층촬영을 이용하여 outer retinal tubulation (ORT)과 같은 미세망막구조에 관한 연구들이 보고되고 있다.¹⁻⁷ ORT는 망막의 바깥핵층에 위치하며 빛간섭단층촬영 B-scan에서 저반사 공간과 함께 과반사의 경계를 가진 구조로 나타난다. 빛간섭단층촬영 C-scan에서는 단일 직선 관모양이나 복합 공동형성이 된 관모양으로 나타난다. ORT는 망막의 손상에 대한 반응으로 광수용체층이 재배열되면서 나타나며 망막색소상피와 신경교세포 등 인접 세포들이 관모양 구조를 형성하는 데 관여하는 것으로 알려져 있다.²

ORT는 처음으로 연령관련황반변성 환자에서 발견되었으며² 연령관련황반변성이 아닌 망막변성질환으로 비에띠결정색소망막이영양증(Bietti's crystalline dystrophy), 다소성맥락막염(multifocal choroiditis), 혈관무늬병증(angiod streak), 나비모양 망막이상증(pattern dystrophy), 노른자모양

■ Received: 2014. 12. 13. ■ Revised: 2015. 1. 26.

■ Accepted: 2015. 5. 26.

■ Address reprint requests to Jin Seon Kim, MD

Cheil Eye Hospital, #1 Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 701-820, Korea

Tel: 82-53-959-1751, Fax: 82-53-959-1758

E-mail: ppjinsun25@hanmail.net

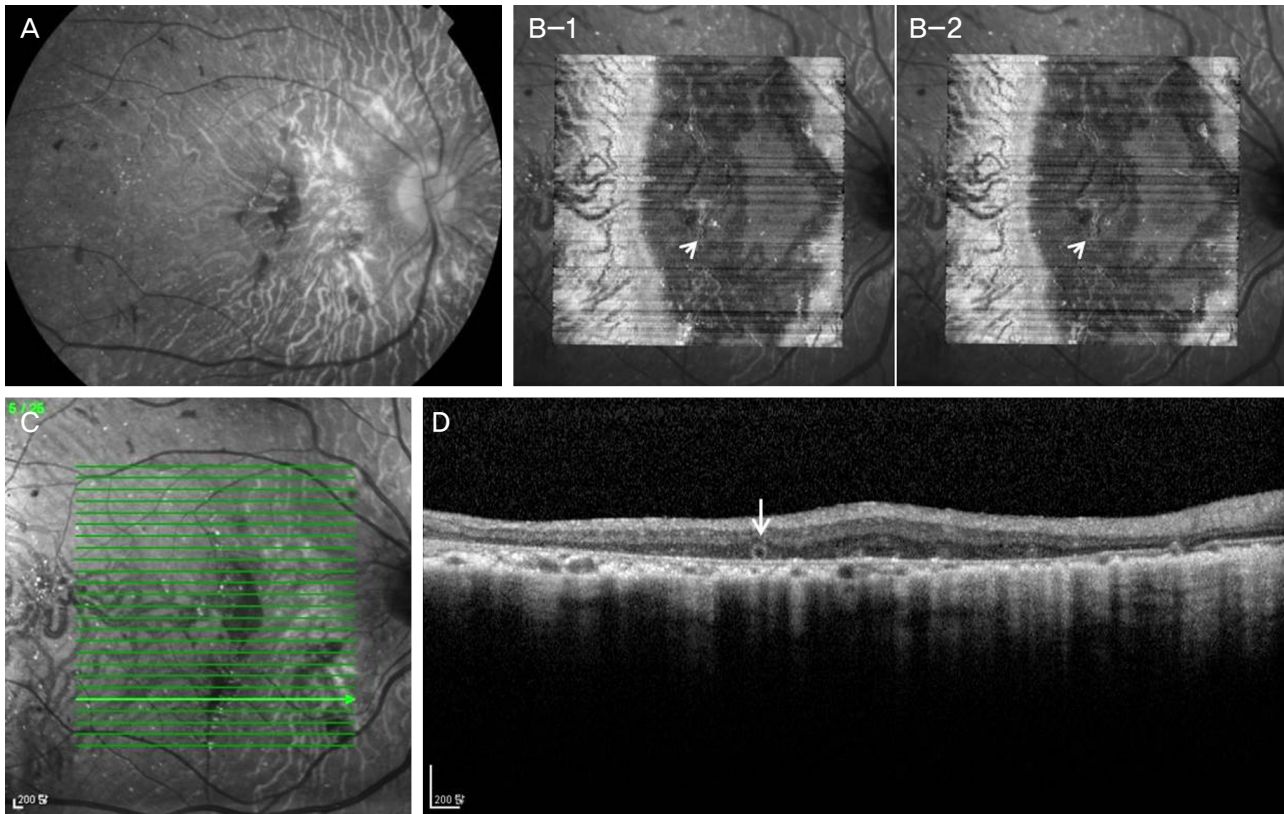


Figure 1. (A) Color fundus photograph of the right eye of a 63-years-old woman with outer retinal tubulation in Bietti's crystalline dystrophy. It reveals multiple hyper-reflective granules. (B-1, B-2) Spectral domain OCT (C-scan) shows short or long pattern of outer retinal tubulation (arrow). (C) Infrared reflectance image shows crystal deposits as small spots with hyperfluorescence. (D) Spectral domain OCT (B-scan) shows circular and ovoid structures with hyper-reflective borders and contains hyper-reflective material within their lumen representing outer retinal tubulation. Arrow indicates outer retinal tubulation. OCT = optical coherence tomography.

이상증(Best's disease), 뇌회형맥락망막위축(gyrate atrophy), 만성 중심장액맥락망막병증(central serous chorioretinopathy) 등에서 관찰된다.^{3,5,8-10}

특히 비에띠결정색소망막이영양증은 ORT가 나타나는 비율이 다른 망막변성질환에 비해 높은 것으로 보고되고 있다.¹ 이에 저자들은 비에띠결정색소망막이영양증으로 진단 받은 3명의 환자에서 ORT의 형태학적 특징, 망막층에서의 위치에 대하여 보고하고자 한다.

증례보고

경북대학교병원 외래 진료에서 비에띠결정색소망막이영양증으로 진단된 환자 3명을 조사하였다. 비에띠결정색소망막이영양증은 특징적인 반짝이는 망막결정색소침착물이 존재하며 시력이 감소되고 형광안저혈관조영에서 망막색소상피와 맥락막모세혈관의 소실과 망막전위도검사에서 암순응과 명순응 모두에서 진폭이 감소된 경우에 진단하였다. ORT는 망막의 바깥핵층에 위치하며 빛간섭단층촬영

B-scan에서 저반사 공간과 함께 과반사의 경계를 가진 구조로 나타나고 빛간섭단층촬영 C-scan에서는 단일 직선 관 모양이나 복합 공동형성이 된 관모양으로 나타나는 구조로 정의하였다.

모든 환자는 최대교정시력, 세극등검사, 안압검사, 시야검사, 천연색안저사진, 안저자가형광촬영, 빛간섭단층촬영, 형광안저혈관조영, 망막전위도, 눈전위도를 실시하였다. 빛간섭단층촬영은 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectral domain optical coherence tomography, SD-OCT) 장비로 Spectralis® Heidelberg retinal angiography (HRA)-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)를 사용하였으며, High speed mode를 이용하여 황반부 6×6 mm에 해당하는 부위를 1,536 픽셀로 구성한 25개의 B-scan과 193개의 C-scan을 사용하였으며, 연구에서 C-scan의 경우 망막색소상피의 내측 20 μm 위를 주사한 방식을 사용하였다. 이들 검사에서 ORT의 형태학적 특징, 망막층에서의 위치 등을 알아보았다.

증례를 관찰한 결과는 다음과 같았다. 비에띠결정색소망막이영양증을 가진 3명 중 3명(100%)에서 ORT가 관찰되

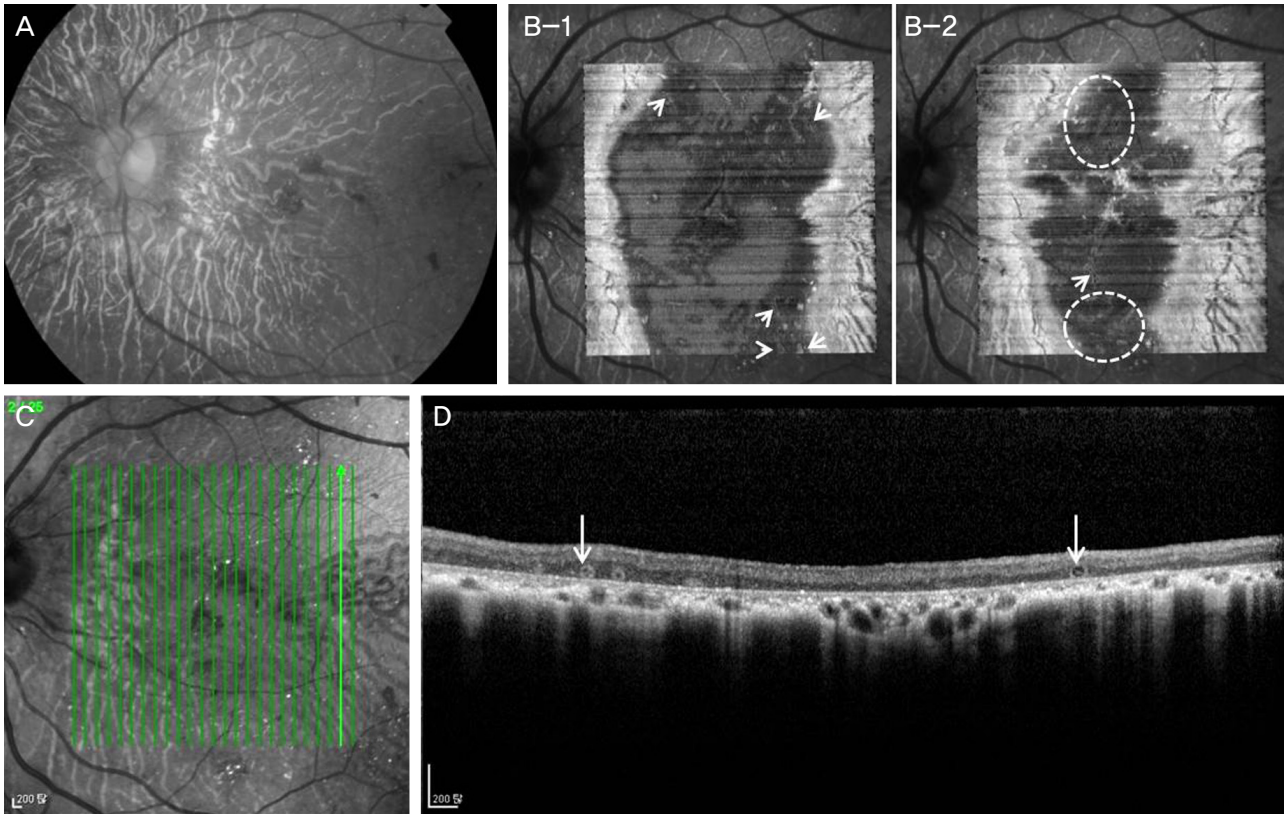


Figure 2. (A) Color fundus photography of the left eye of a 63-years-old woman with outer retinal tubulation in Bietti's crystalline dystrophy. It reveals multiple hyper-reflective granules. (B-1, B-2) Spectral domain OCT (C-scan) shows 4-5 outer retinal tubulation. Arrows and circles indicate outer retinal tubulation. (C) Infrared reflectance image shows crystal deposits as small spots with hyperfluorescence. (D) Spectral domain OCT (B-scan) shows circular and ovoid structures with hyper-reflective borders and contains hyper-reflective material within their lumen representing outer retinal tubulation (arrows). OCT = optical coherence tomography.

었으며, 평균 나이는 55.3세였고 남자는 1명, 여자는 2명이 었다.

첫 번째 환자(Fig. 1, 2)는 약 8개월간의 양안 시력저하를 주소로 내원한 63세 여자 환자로 야맹증을 동반하고 있었 으며 내원 전 타 병원에서 양안 황반변성으로 진단 받고 경 과관찰 중이었다. 내원 시 최대 교정시력은 logMAR로 우 안 0.1, 좌안 0.1이었다. 천연색 안저사진에서 결정색소침착 물이 관찰되며 형광안저혈관조영에서 미만성 맥락망막위 축 소견을 보여 비에띠결정색소망막이영양증으로 진단하 였다. 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영 B-scan에서 바깥핵층 부위에 외부는 과반사, 내부는 저반사를 나타내는 고리모 양의 구조물이 관찰되었다. 현재 경과관찰 중이며 최종 경 과관찰 시 시력은 logMAR로 우안 0.3, 좌안 1.3으로 측정 되었다.

두 번째 환자(Fig. 3, 4)는 내원 5년 전부터 야맹증으로 타 병원에서 경과관찰하던 57세 남자 환자로 좌안 변시증 과 함께 안압상승, 염증소견으로 망막색소상피변성 의증으 로 의뢰되었다. 내원 시 최대 교정시력은 logMAR로 우안

0, 좌안 0.2였다. 천연색안저사진에서 결정색소침착물이 관 찰되었으며 시야검사에서 중심암점 소견, 형광안저혈관조 영에서 미만성 맥락막모세혈관층 위축 소견을 보여 망막전 위도 및 눈전위도검사를 시행한 후 비에띠결정색소망막이 영양증으로 진단하였다. 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영 B-scan에서 바깥핵층에 외부는 과반사, 내부는 저반사를 나 타내는 고리모양의 구조물이 관찰되었다. 경과관찰 중 좌 안 유리체강내 베바시주맵 주입술을 한 차례 시행하였으며 최종 경과관찰 시 시력은 logMAR로 우안 0.1, 좌안 2.4로 측정되었다.

세 번째 환자(Fig. 5, 6)는 46세 여자 환자로 좌안 시력저 하, 특히 중심부 시력저하를 주소로 내원하였다. 내원 시 최대 교정시력은 logMAR로 우안 0, 좌안 1.3이었다. 천연 색안저사진에서 결정색소침착물이 관찰되며 시야검사에서 중심부 주변 암점소견과 형광안저혈관조영과 인도사이아 닌혈관조영에서 좌안 맥락막신생혈관 소견을 보였으며 망 막전위도 및 눈전위도검사를 시행하여 비에띠결정색소망 막이영양증으로 진단하였다. 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영

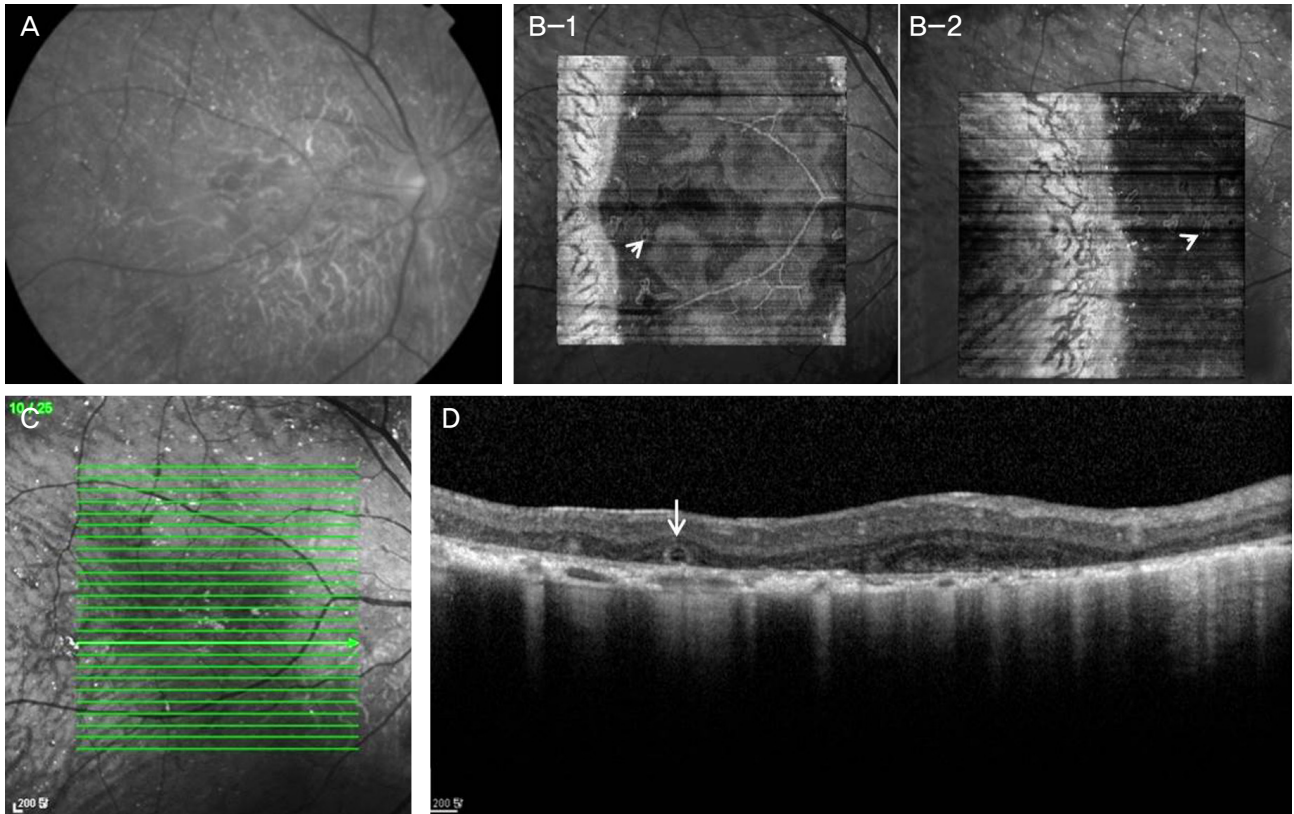


Figure 3. (A) Color fundus photography of the right eye of a 57-years-old man with outer retinal tubulation in Bietti's crystalline dystrophy. It reveals multiple hyper-reflective granules. (B-1, B-2) Spectral domain OCT (C-scan) shows multiple outer retinal tubulation. Arrow indicates outer retinal tubulation. (C) Infrared reflectance image showed crystal deposits as small spots with hyperfluorescence. (D) Spectral domain OCT (B-scan) shows circular and ovoid structures with hyper-reflective borders and contains hyper-reflective material within their lumen representing outer retinal tabulation (arrow). OCT = optical coherence tomography.

B-scan에서 바깥핵층에 외부는 과반사, 내부는 저반사를 나타내는 고리모양의 구조물이 관찰되었고 저반사 내부에 과반사의 반점들이 관찰되기도 하였다. 경과관찰 중 좌안 유리체강내 베바시주맵 주입술을 두 차례 시행하였으며 최종 경과관찰 시 시력은 logMAR로 우안 0.1, 좌안 0.7로 측정되었다.

비에띠결정색소망막이영양증에서 ORT는 3명(6안) 모두에서 관찰되었다. 관찰된 ORT는 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영의 B-scan에서 바깥의 고리는 과반사를 나타내었고 내부는 저반사를 나타내었으며 내부 공간에 과반사의 반점들이 관찰되었다(Fig. 1D, 2D, 3D, 4D, 5D, 6D). 빛간섭단층촬영 C-scan에서는 단일 직선 관모양이나 복합 공동형성이 된 관모양으로 나타났다(Fig. 1B, 2B, 3B, 4B, 5B, 6B). ORT는 중심와 아래 혹은 중심와 바깥에 있었고 바깥핵층에서 관찰되었다. 그 크기는 Spectralis® HRA-OCT (Heidelberg Engineering)로 촬영하였을 때, 라스터 선의 간격 240 μm 를 기준으로 평균 높이는 70 μm 였으며 평균 넓이는 수평적인

빛간섭단층촬영 B-scan에서 140 μm 였다. 중심와를 지나가는 스캔(6 mm)에서 평균 ORT 수는 5.14였다. 중심와 바깥을 지나가는 스캔(6 mm)에서 ORT가 가장 많이 측정된 경우는 10군데까지 관찰되었다.

비에띠결정색소망막이영양증 환자의 안저검사에서 관찰된 결정색소침착물(crystal)은 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영 시 망막색소상피층에서 다량의 과반사 과립형태로 관찰되었다. 그러나 안저검사에서 관찰된 결정색소침착물 위치와 ORT 위치는 빛간섭단층촬영에서 일치하지 않았다. 비에띠결정색소망막이영양증의 결정색소침착물은 infrared 촬영에서 과형광의 작은 반점으로 나타났다(Fig. 1C, 2C, 3C, 4C, 5C, 6C). 그러나 infrared 촬영에서 ORT는 관찰되지 않았다.

고 찰

비에띠결정색소망막이영양증은 망막과 각막에 결정 침

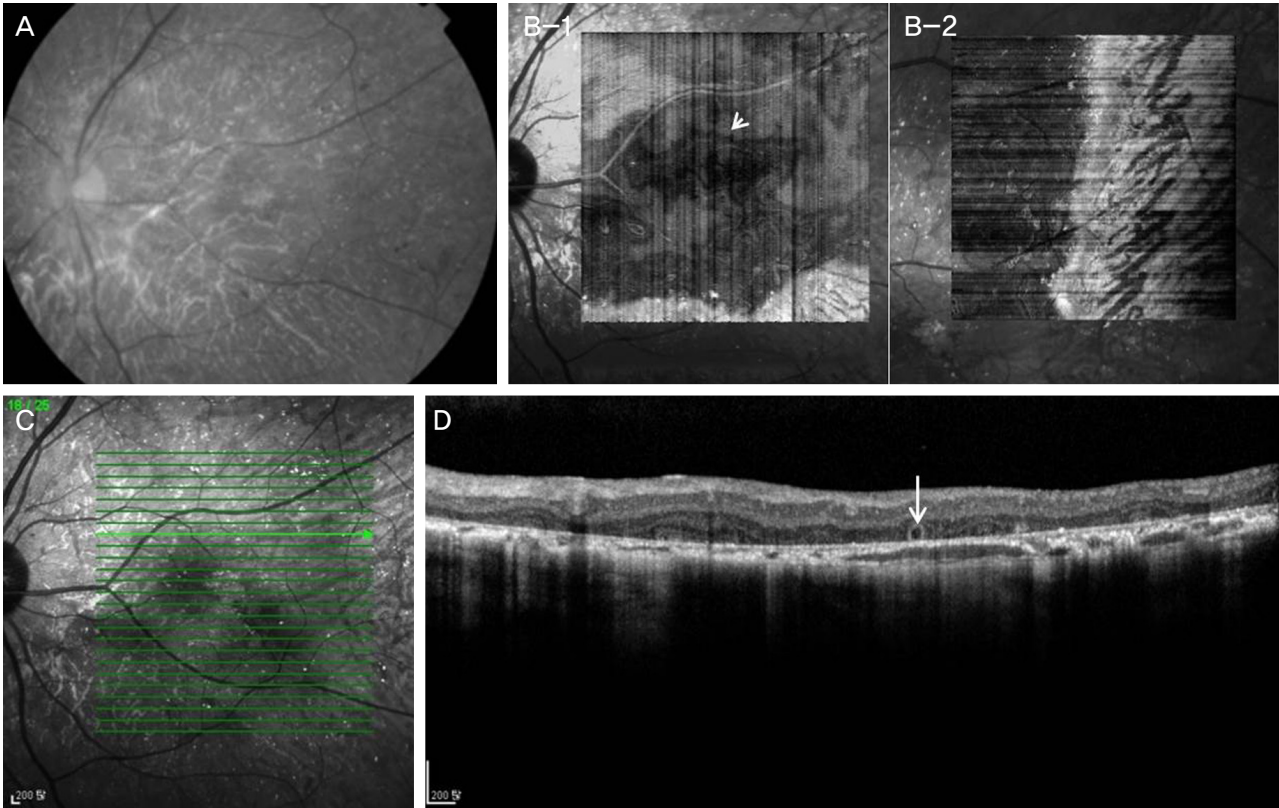


Figure 4. (A) Color fundus photograph of the left eye of a 57-years-old man with outer retinal tubulation in Bietti's crystalline dystrophy. It reveals multiple hyper-reflective granules. (B-1, B-2) Spectral domain OCT (C-scan) shows multiple outer retinal tubulation (arrow). (C) Infrared reflectance image shows crystal deposits as small spots with hyperfluorescence. (D) Spectral domain OCT (B-scan) shows circular and ovoid structures with hyper-reflective borders and contains hyper-reflective material within their lumen representing outer retinal tubulation. Arrow indicates outer retinal tubulation. OCT = optical coherence tomography.

착을 특징으로 하는 맥락망막변성질환으로 매우 드물게 발생한다.¹ 형광안저촬영에서 희고 검은 점이 섞인(salt and pepper) 모양으로 관찰되며 망막색소상피 결손 부위에 그에 상응하는 저형광 부분이 나타난다. 진행되면 결정색소침착물은 없어지거나 드물어지고 위축 부분이 더 확대된다. 국소적 또는 광범위한 망막색소상피와 맥락막모세혈관의 위축이 진행되면 망막의 구조와 기능에 심각한 손상을 주게 된다. 많은 경우에서 원뿔세포 광수용체와 막대세포 광수용체 모두에 영향을 주기 때문에 질환의 초기부터 중심시력이 떨어진다. 시력 예후는 전형적인 망막색소상피변성과 비슷하거나 더 나쁜 경과를 보인다.

본 연구에서 비에띠결정색소망막이영양증의 ORT는 B-scan에서 구형의 과반사 병변으로 나타나고 C-scan에서 관모양의 구조로 나타났다. 그 크기는 Spectralis® HRA-OCT (Heidelberg Engineering)로 촬영하였을 때, 라스터 선의 간격 240 μm 를 기준으로 70×140 μm 이상을 벗어나지 않았다. 이전의 연구에서 보고된 연령관련황반변성에서의 ORT 구조의 높이는 40 μm 에서 140 μm 였고, 넓이는 수평분할 빛간섭단층촬영

B-scan에서 40 μm 에서 2,260 μm 였던 것에 비해 크기는 더 작았다.^{3,11}

비에띠결정색소망막이영양증의 안저검사에서 관찰된 결정색소침착물(crystal) 위치와 ORT 위치 사이에 관련은 없었다. 결정색소침착물은 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영에서 다량의 과반사 과립들로 나타났고 망막색소상피층에 존재하는 것으로 관찰되었다. 이에 비하여 ORT는 시신경유두를 제외한 망막의 전체 부분에서 광범위하게 관찰되었으며 모두 망막의 광수용체층을 포함하는 망막의 바깥핵층의 수준에서 관찰되었다. 바깥핵층에서 관찰된 ORT는 망막색소상피가 많이 손상된 곳에서 주로 발견되었으며 망막색소상피가 상대적으로 손상되지 않은 곳에서는 잘 관찰되지 않았다.

비에띠결정색소망막이영양증의 결정색소침착물(crystal)은 infrared 촬영 영상에서 특징적으로 다량의 작은 과형광 과립 양상을 보였다. 또한 이러한 자가형광촬영의 이상형광부위와 ORT와의 관련은 없었다. Kojima et al¹은 결정색소침착물은 자가형광안저촬영 영상에서 저형광으로 나타나는 부위 사이에서만 관찰되며, 저형광으로 나타나는 부

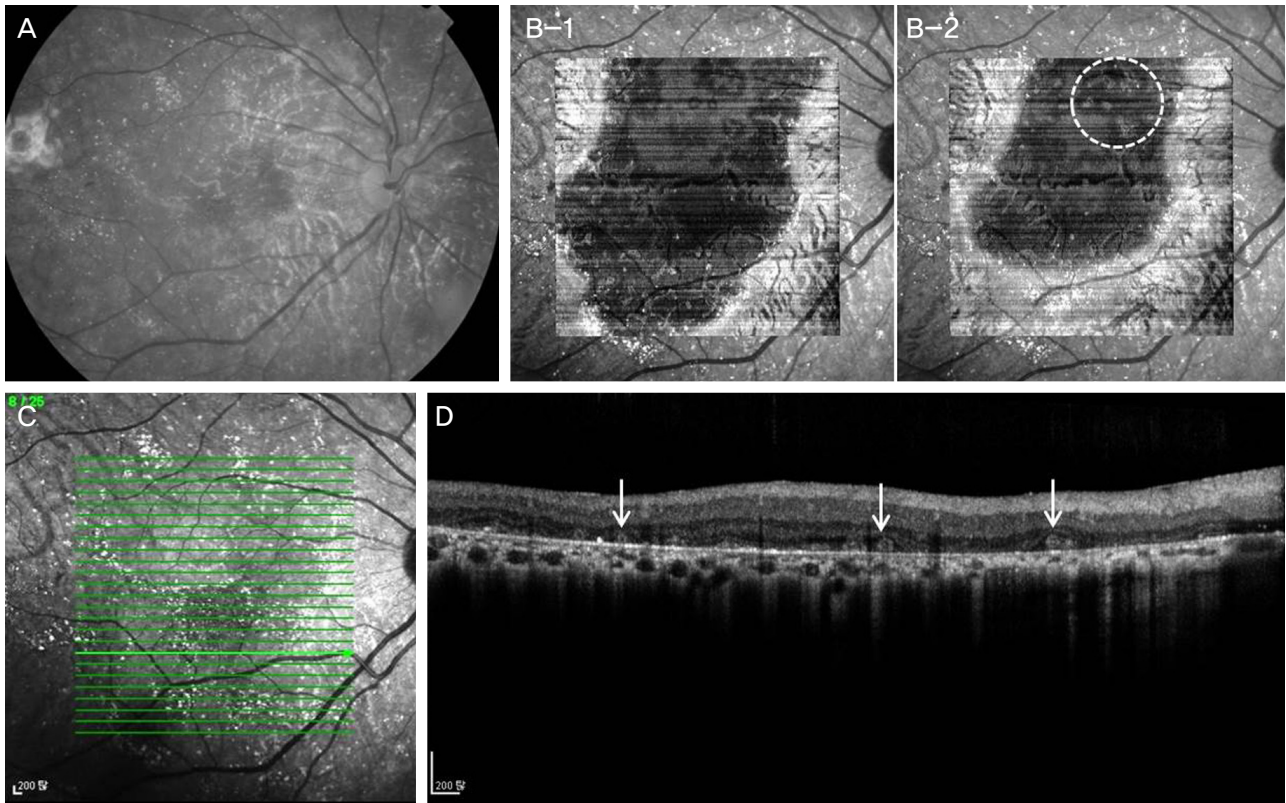


Figure 5. (A) Color fundus photography of the right eye of a 46-years-old woman with outer retinal tubulation in Bietti's crystalline dystrophy. It reveals multiple hyper-reflective granules. (B-1, B-2) Spectral domain OCT (C-scan) shows short or long pattern of outer retinal tubulation. Circle indicates outer retinal tubulation (C) Infrared reflectance image shows crystal deposits as small spots with hyperfluorescence. (D) Spectral domain OCT (B-scan) shows circular and ovoid structures with hyper-reflective borders and contains hyper-reflective material within their lumen representing outer retinal tubulation. Arrows indicate outer retinal tubulation. OCT = optical coherence tomography.

위는 망막색소상피와 맥락막이 변성된 곳이라고 하였다. 그러나 심하게 변성이 진행된 부위에서는 결정색소침착물이 관찰되지 않았다. 이는 결정색소침착물이 존재하는 것은 망막이 현재 경한 변성단계이거나 변성이 진행되는 과정이라는 것을 나타낸다. 이런 점들을 고려하였을 때 비에피결정색소망막이영양증에서 결정색소침착물 위치와 ORT의 위치 사이에는 큰 관련이 없는 것이 타당하다고 생각된다.

스펙트럼영역 빛간섭단층촬영에서 ORT가 발견되는 빈도는 망막색소상피변성보다 비에피결정색소망막이영양증에서 훨씬 높았다.³ Iriyama et al³은 7명의 비에피결정색소망막이영양증 환자 중 5명에서 ORT를 보고하였다. 본 연구에서는 비에피결정색소망막이영양증의 3명에서 모두 ORT를 관찰하였으며 다른 질환에 비하여 높은 빈도로 나타났다. 그 이유는 ORT는 말기 망막색소상피변성처럼 광수용체층이 완전히 소실된 경우에는 나타나지 않기 때문인 것으로 생각된다.² Jung and Freund¹²는 신생혈관 연령관련 황반변성 환자에서 망막의 위축이 시작되는 초기에 ORT가 발견되기 시작하고 시간이 지나도 ORT의 수와 분포는 안

정적으로 유지되었으며 이는 질병의 진행이 서서히 진행된다는 것을 의미한다고 하였다. 망막색소상피변성이나 스타가르트병, 무늬이상증의 경우 10% 미만에서 ORT가 관찰되었는데 이는 망막색소상피나 광수용체층에 진행된 병변을 가진 환자들에서 나타나는 소견이기 때문이다.⁴ 또한 ORT가 존재하는 망막색소상피변성 환자에서 자가형광안저촬영상에 과형광고리가 나타나지 않는다는 점¹²에서 ORT의 존재는 병의 심각한 정도를 나타내는 또 다른 지표로 사용할 수 있다. 이를 고려하였을 때 비에피결정색소망막이영양증의 망막변성은 망막색소상피변성에서의 망막변성과는 다른 과정으로 진행될 것이라고 생각할 수 있다.

본 연구는 비에피결정색소망막이영양증 환자를 유전학적 검사를 하지 않고 임상적으로 진단한 단점이 있다. 그러나 제시한 증례는 임상적으로 전형적인 결정색소침착물을 동반한 비에피결정색소망막이영양증이었으며 한국인에서 비에피결정색소망막이영양증 환자에 대한 ORT를 관찰한 첫 연구이다. 본 연구에서 ORT는 모든 증례에서 관찰되었으며, 이러한 소견은 비에피결정색소망막이영양증에서 망

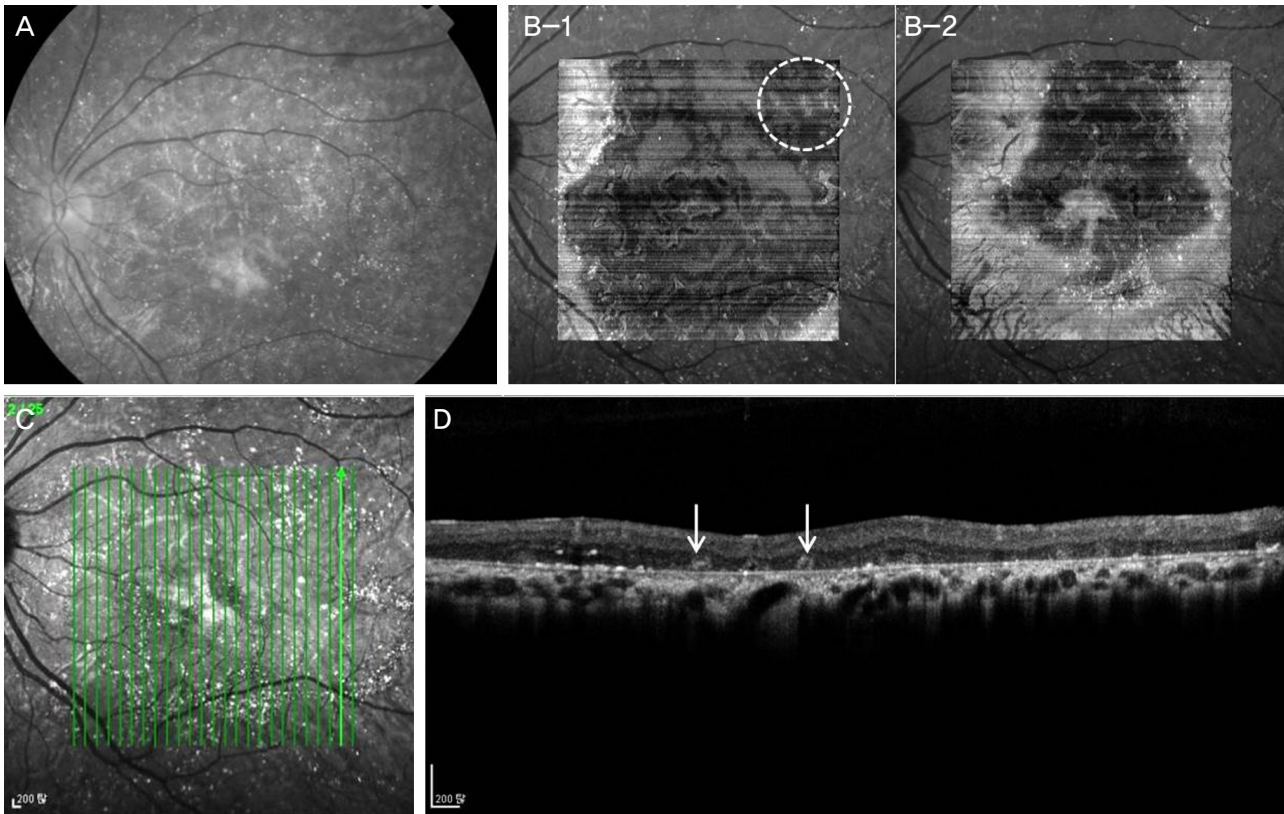


Figure 6. (A) Color fundus photography of the left eye of a 46-years-old woman with outer retinal tubulation in Bietti's crystalline dystrophy. It reveals multiple hyper-reflective granules. (B-1, B-2) Spectral domain OCT (C-scan) shows short or long pattern of outer retinal tubulation. Circle indicates outer retinal tubulation (C) Infrared reflectance image shows crystal deposits as small spots with hyperfluorescence. (D) Spectral domain OCT (B-scan) shows circular and ovoid structures with hyper-reflective borders and contains hyper-reflective material within their lumen representing outer retinal tubulation. Arrows indicate outer retinal tubulation. OCT = optical coherence tomography.

막색소상피의 위축과 함께 광수용체의 광범위한 이상이 있음을 반영한다.

REFERENCES

- 1) Kojima H, Otani A, Ogino K, et al. Outer retinal circular structures in patients with Bietti crystalline retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96:390-3.
- 2) Zweifel SA, Engelbert M, Laud K, et al. Outer retinal tubulation: a novel optical coherence tomography finding. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1596-602.
- 3) Iriyama A, Aihara Y, Yanagi Y. Outer retinal tubulation in inherited retinal degenerative disease. *Retina* 2013;33:1462-5.
- 4) Goldberg NR, Greenberg JP, Laud K, et al. Outer retinal tubulation in degenerative retinal disorders. *Retina* 2013;33:1871-6.
- 5) Gallego-Pinazo R, Marsiglia M, Mrejen S, Yannuzzi LA. Outer retinal tubulations in chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1655-6.
- 6) Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Pinazo-Duran MD, et al. Outer retinal tubulation analysis in cases of macular dystrophy. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2013;88:161-2.
- 7) Wolff B, Maftouhi MQ, Mateo-Montoya A, et al. Outer retinal cysts in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e496-9.
- 8) Yannuzzi LA. *The Retinal Atlas*, 1st ed. New York: Elsevier, 2010;158-60.
- 9) Ellabban AA, Hangai M, Yamashiro K, et al. Tomographic fundus features in pseudoxanthoma elasticum: comparison with neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *Eye (Lond)* 2012;26:1086-94.
- 10) Sergouniotis PI, Davidson AE, Lenassi E, et al. Retinal structure, function, and molecular pathologic features in gyrate atrophy. *Ophthalmology* 2012;119:596-605.
- 11) Lima LH, Burke T, Greenstein VC, et al. Progressive constriction of the hyperautofluorescent ring in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 2012;153:718-27.
- 12) Jung JJ, Freund KB. Long-term follow-up of outer retinal tubulation documented by eye-tracked and en face spectral-domain optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1618-9.

= 국문초록 =

비에띠결정색소망막이영양증에서 나타난 바깥 망막 관상화 3예

목적: 비에띠결정색소망막이영양증 3예, 6안의 Outer Retinal Tubulation (ORT) 유병률과 그 특징에 대하여 보고하고자 한다.

증례요약: 비에띠결정색소망막이영양증으로 진단된 환자 3명(6안)에서 천연색안저사진, 안저자가형광촬영, 빛간섭단층촬영, 형광안저혈관조영, 망막전위도, 눈전위도를 실시하였으며 모든 환자에서 ORT가 관찰되었다. 6안에서 관찰된 ORT는 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영의 B-scan 상에 바깥의 고리는 과반사를 나타내었고 내부는 저반사를 나타내었으며 내부 공간에 과반사의 반점들이 관찰되었다. ORT는 중심와를 포함하여 중심와 바깥에서 관찰되었고, 바깥핵층에 위치하였다. ORT의 크기는 $70 \times 140 \mu\text{m}$ 이상을 벗어나지 않았다.

결론: ORT는 비에띠결정색소망막이영양증에서 모두 관찰되었으며, 이러한 소견은 비에띠결정색소망막이영양증에서 망막색소상피의 위축과 함께 광수용체에도 광범위한 이상이 있음을 말해 준다.

〈대한안과학회지 2015;56(7):1141-1148〉
