

양안 눈물흘림을 주소로 내원한 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군 1예

A Case of Ectrodactyly-ectodermal Dysplasia-cleft Syndrome with Bilateral Epiphora

이상민 · 박종서 · 유혜린

Sang Min Lee, MD, Jong Seo Park, MD, Helen Lew, MD, PhD

차의과학대학교 분당차병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Purpose: In the present study, a case of recurrent nasolacrimal duct obstruction as ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft syndrome is reported.

Case summary: An 18-year-old male complained of epiphora in both eyes. By the age of 1, he was diagnosed with nasolacrimal duct obstruction and received left side dacryocystotomy, both sides silicone tube insertion and, right side endoscopic dacryocystorhinostomy. The general findings showed microdontia and, bilateral ectrodactyly. An irrigation test showed 'regurgitation without pus' and Jones test showed 'negative' in both sides. Complete obstruction was observed on dacryocystography and the patient underwent endoscopic conjunctivodacryocystorhinostomy with Jones tube at right side and endoscopic dacryocystorhinostomy at left side. The chromosome test showed normal findings.

Conclusions: Nasolacrimal duct obstruction in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft syndrome is usually caused by dysplasia of the nasolacrimal duct and accompanied by dysplasia of lacrimal punctum and canaliculus. Providing proper care for nasolacrimal duct obstruction in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft syndrome is important. Furthermore, the high failure rate should be considered.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(12):1953-1957

Keywords: Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft syndrome (EEC) syndrome, Epiphora, Nasolacrimal duct obstruction

손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군은 상염색체 우성으로 유전되는 매우 드문 질환이다. 이름에서 알 수 있듯이 손발가락결손증, 머리카락, 손톱, 치아, 땀샘, 비뇨생식로 등의 이상으로 나타나는 외배엽형성이상, 구순구개열 등이 특징적으로 나타난다. 안과적으로는 외배엽에서

기원하는 눈물샘, 각막, 코눈물관 등의 이상으로 눈물샘 기능이상, 마이봄샘 형성부전, 각결막염, 각막혼탁, 각막궤양, 코눈물관 이형성, 눈물점 결손 등이 나타날 수 있으나, 매우 드문 질환으로 국내에서 안과적으로 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군이 문헌보고된 예가 없는 바이다. 본 증례에서는 재발을 반복하는 양측 코눈물관 막힘을 진단 받고 내시경적 눈물주머니코안연결술을 시행하였던 손발가락결손증-외배엽이상-구순구개열 증후군 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 하는 바이다.

■ Received: 2016. 8. 25. ■ Revised: 2016. 10. 15.

■ Accepted: 2016. 11. 22.

■ Address reprint requests to **Helen Lew, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, CHA Bundang Medical Center,
59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea
Tel: 82-31-780-5330, Fax: 82-31-780-5333
E-mail: eye@cha.ac.kr

© 2016 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례보고

18세 남자 환자가 양안 눈물흘림을 주소로 본원 안과에 내원하였다. 내원 당시 양안나안 시력은 0.8이었으며, 안압은 비접촉성 안압계로 양안 12 mmHg였다. 상기 환자는 과거력상 1세경 선천성 코눈물관 폐쇄로 좌안 누낭절개술을 시행 받고, 눈물흘림이 지속되어 양측 실리콘관 삽입술, 양측 눈물소관 성형술을 시행 받았으나 증상이 지속되어 5년 전 우측 내시경 코경유 눈물주머니코안연결술을 받은 과거력이 있었다. 그러나 수술 이후에도 증상이 재발되어 의뢰되었다.

본원 내원 시 환자의 우측 아래 눈물점은 치즈가 잘린 모양의 열상이 보였으며, 좌측은 눈물점 협착이 있었다(Fig. 1). 안과 외 전신소견으로는 고르지 못한 치열, 양측 손가락결손증, 좌측 발가락합지증이 있었다(Fig. 2). 눈물소관 관류

검사에서 양측 모두 ‘분비물을 동반하지 않은 역류’ 소견을 보였으며, 존스색소검사에서 양안 모두 음성이었다. 더듬자 검사에서는 양측 모두 공동눈물소관의 부분 협착 소견이 있었다. 눈물주머니조영술에서는 양측 모두 완전 폐쇄 소견을 보여(Fig. 3A, B), 양측 코눈물관폐쇄를 진단할 수 있었다. 이전의 양측 실리콘관 삽입술, 양측 눈물소관 성형술, 5년 전 우측 내시경 코경유 눈물주머니코안연결술의 과거력과 본원에서 시행한 눈물소관 관류검사, 눈물주머니조영술 그리고 환자의 증상과 요구를 고려하여 전신마취하 우측 결막눈물주머니연결술과 존스씨관 삽입술을, 좌측 내시경 코경유 눈물주머니코안연결술을 시행하였다(Fig. 3C, D). 술 중 내시경 소견상 과거 코경유 눈물주머니코안연결술에 의해 만들어진 개구부를 확인할 수 있었으며, 눈물주머니 점막에는 심한 염증 소견 및 소포성 변화가 관찰되었다(Fig. 3E, F). 이에 대하여 조직검사를 실시하였으며, 검

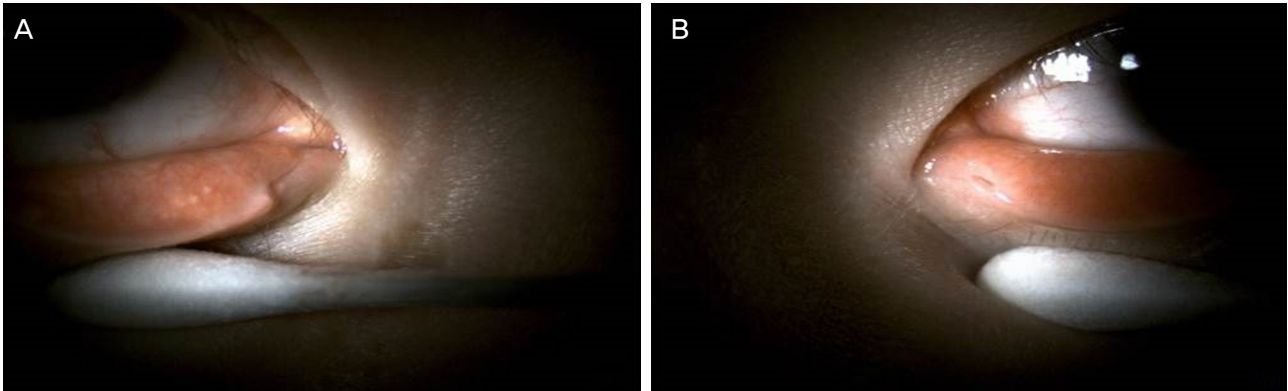


Figure 1. Slit photographs of the patient's punctum. (A) right lower punctum shows cheese wiring shape. (B) left small lower punctum.

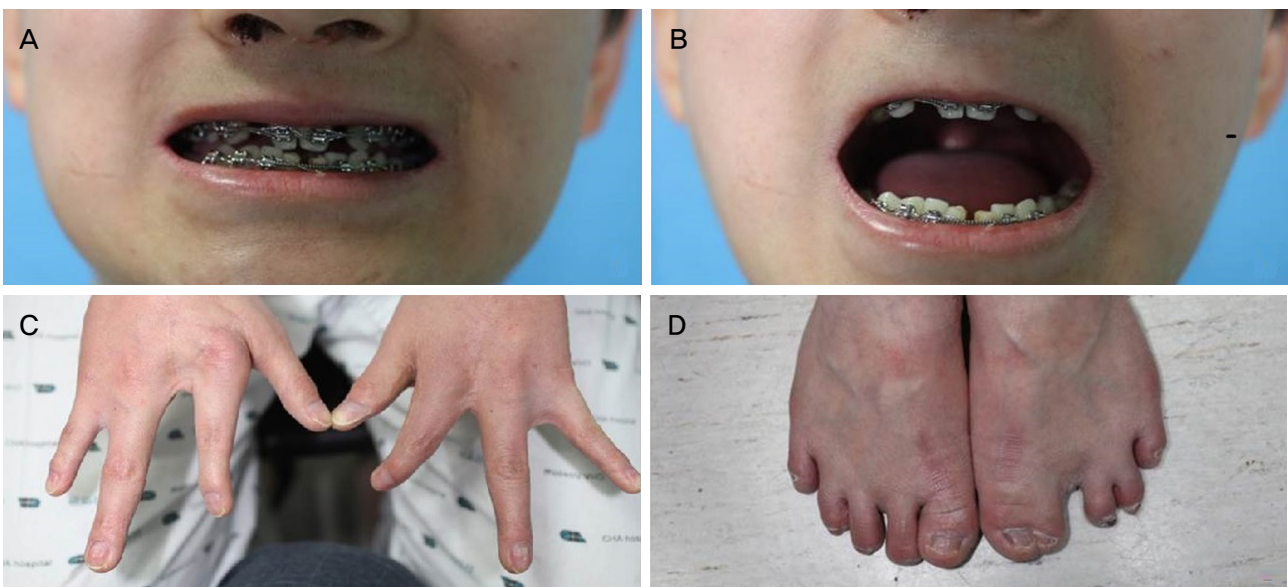


Figure 2. Clinical photographs of the patient. (A, B) Teeth defect. (C, D) Fingers and toes. Odontodysplasia, ectrodactylia of finger and syndactylia of toe were observed.

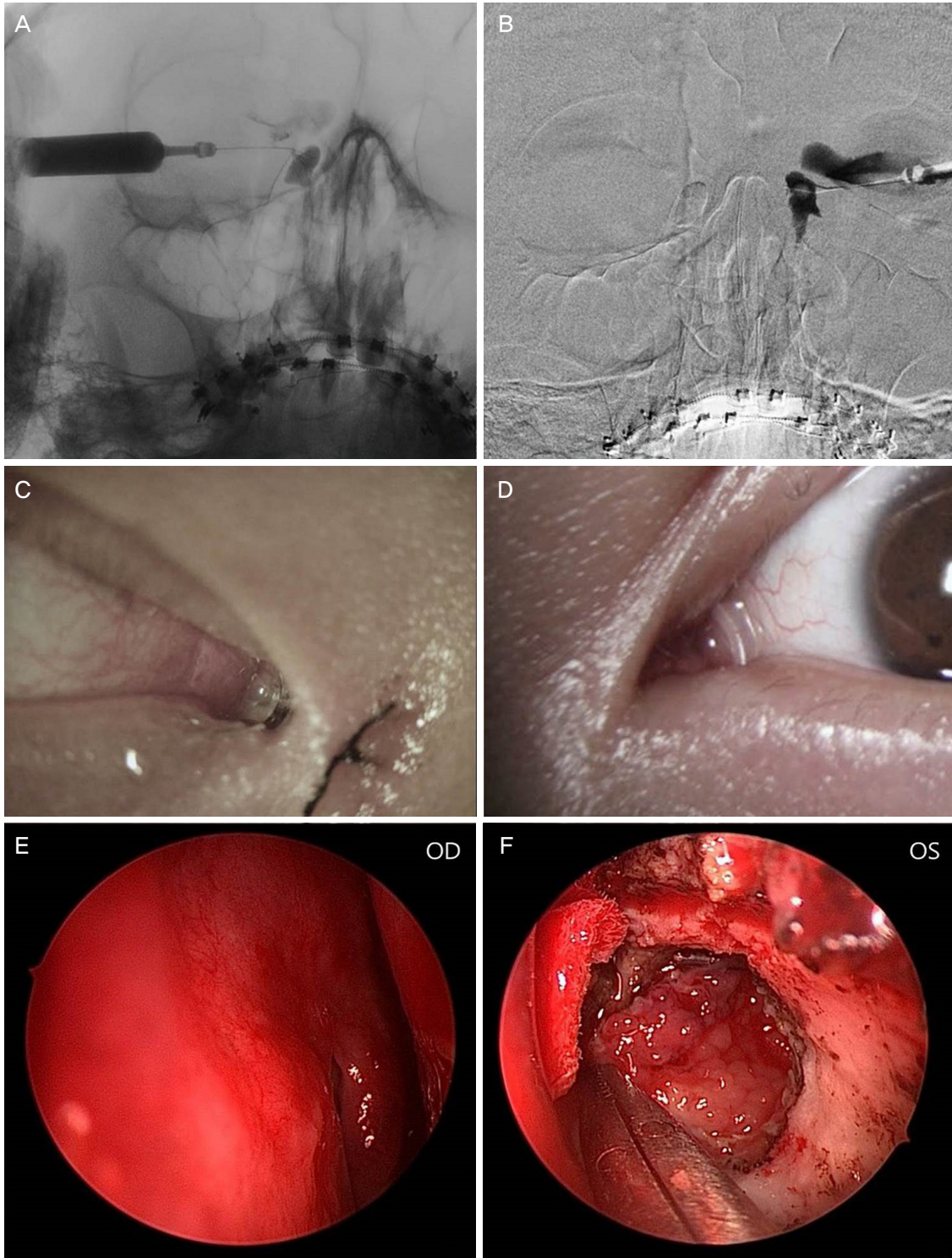


Figure 3. The clinical findings of the patients. (A, B) dacryocystographic finding of the patient shows complete obstruction of nasolacrimal duct (right, left). (C, D) Slit photographs of the patient after operation. Jones tube at right side and silicone tube at left side were observed. (E) previous endoscopic dacryocystorhinostomy (DCR) opening was noted at the right side. (F) Neo opening of DCR was created. Severe inflammatory and follicular change at lacrimal sac was observed. OD = oculus dexter; OS = oculus sinister.

사결과 비특이적 만성염증 소견이 나왔다.

수술 후 환자의 눈물흘림 증상은 소실되었으며, 현재까지 추적관찰 중으로 존스씨관은 잘 유지되고 있다. 환자의

치아, 손가락결손증, 발가락합지증 및 반복되는 코눈물관폐쇄를 토대로 환자의 진단 및 아형의 분류를 위해 염색체 검사상 정상으로 나왔다.

고 찰

1936년 Cockayne¹가 구개열, 눈물주머니염, 손발가락결손증 환자를 처음으로 보고하였고, 1963년 Walker and Clodius²가 구순구개열, 두손가락결손증(lobster claw deformity) 환자를 보고하였다. ‘손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군’이라는 용어는 1970년 Rüdiger et al³이 처음 언급한 이후부터 사용되었다.

손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군은 매우 드문 유전질환이다.⁴ 대부분의 경우 P63의 생성을 담당하는 TP63 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. TP63 유전자는 3번 염색체의 장완에 있는 것으로 밝혀져 있다(3q27).^{5,6} TP63 유전자의 돌연변이로 정상적인 기능을 하는 P63이 감소하게 되는데, P63은 외배엽에서 사지와 구조의 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁷ 이와 같이 TP63 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 경우를 제3형 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군이라고 한다. 드물게 7번 염색체의 장완의 결실(deletion), 전좌(translocation)에 의해 발생하는 경우가 있는데 이를 제1형 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군이라고 한다(7q11.2-21.3).⁸ Maas et al⁹이 O’Quinn et al¹⁰에 의해 제시된 19번 염색체와 관련이 있다고 생각된 제2형 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군은 van Bokhoven et al¹¹에 의해 P63과 관련이 있는 R227Q 돌연변이에 의한 것임이 밝혀지면서 더 이상 존재하지 않는 아형이 되었다.

손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군의 진단은 기본적으로 임상양상으로 하게 된다. 분자유전검사를 시행할 수 있으며 우선적으로 TP63 유전자의 돌연변이를 확인한다. TP63 유전자의 돌연변이가 없는 경우 다른 염색체에 대한 검사를 고려할 수 있다. 분자유전검사는 임상양상을 바탕으로 하여 계획되어야 한다.

본 증후군의 증상으로는 사람들마다 매우 다양하게 나타나는데, 손발가락결손증, 구순구개열, 그리고 다양한 형태의 외배엽 형성 이상을 특징으로 한다. 외배엽 형성 이상은 일반적으로 피부, 모발, 손톱, 치아, 땀 분비의 이상으로 나타나며, 비뇨 생식계, 안과적 이상, 내이 이형성에 의한 청각장애 그리고 흉선과 뇌하수체의 형성 및 기능 부전을 동반하기도 한다.¹² 지능저하는 없는 것으로 알려져 있으나, 청각장애 및 구순구개열에 의해 언어발달장애가 발생할 수 있다.

안과적으로 눈물샘의 기능 이상, 마이봄샘 형성부전, 코 눈물관 이형성 등이 주로 발생할 수 있다. 각막과 관련하여 각결막염, 각막혼탁, 각막궤양 등이 발생할 수 있으며,

Felipe et al¹³은 눈물샘 및 마이봄샘의 기능 이상으로 인한 불안정한 눈물막이 각막 병변을 발생시킨다고 하였다. 눈물 배출계통과 관련하여 코눈물관폐쇄, 눈물점의 결손, 눈물샘길 등이 보고되었다.^{14,15}

본 증례에서 환자의 코눈물관폐쇄는 수차례의 수술에도 불구하고 재발하는 양상을 보였다. 내시경 소견상 눈물주머니 점막의 소포성 변화가 관찰되었으며, 술 후에도 육아조직의 형성이 반복적으로 발생하는 모습이 관찰되었다. 이는 일반적인 코눈물관폐쇄 환자와는 달리 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군은 창상회복의 과정이 정상적으로 이뤄지지 않기 때문이다.¹⁶ 이와 더불어 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군에서는 눈물점, 눈물소관 이상이 잘 동반되며, 적절한 치료법의 선택에 있어 충분히 고려해야 할 사항이다.¹⁷ 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군의 이러한 특징은 술 후 높은 실 패율과 재발률을 예측할 수 있는 단서가 되기도 한다. 이러한 이유로 치료에 앞서 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군 환자와 보호자에게 상기 내용에 대한 충분한 설명이 이루어져야 할 것이다.

손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군은 앞에서 언급한 것처럼 다양한 안과적 증상으로 안과를 내원할 수 있다. 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군 환자는 내원하게 된 주소 이외에도 외배엽형성 이상과 관련한 다양한 안과적 문제가 발생 가능하며, 이에 대하여 안과 진료 시 다각적인 접근이 필요하다. 증상에 대한 치료와 함께 증상을 유발한 원인, 유전질환이 없는 일반적인 환자와는 다른 양상의 가능성을 염두에 두어야 하겠다. 또한 안과 외적인 질환에 대해서도 타과적인 진료가 필요할 수 있음을 항상 고려해야 한다.

REFERENCES

- 1) Cockayne EA. Cleft palate, hare lip, dacryocystitis, and cleft hand and feet. *Biometrika* 1936;28:60-3.
- 2) Walker JC, Clodius L. The syndrome of cleft lip, cleft palate and lobster-claw deformities of the hands and feet. *Plast Reconstr Surg* 1963;32:627-36.
- 3) Rüdiger RA, Haase W, Passage E. Association of ectrodactyly, ectodermal dysplasia, and cleft lip-palate. *Am J Dis Child* 1970;120:160-3.
- 4) Koul M, Dwivedi R, Upadhyay V. Ectrodactyly-ectodermal dysplasia clefting syndrome (EEC syndrome). *J Oral Biol Craniofac Res* 2014;4:135-9.
- 5) Ray AK, Marazita ML, Pathak R, et al. TP63 mutation and clefting modifier genes in an EEC syndrome family. *Clin Genet* 2004;66:217-22.
- 6) Brunner HG, Hamel BC, Van Bokhoven H. The p63 gene in EEC and other syndromes. *J Med Genet* 2002;39:377-81.

- 7) Rinne T, Brunner HG, van Bokhoven H. p63-associated disorders. *Cell Cycle* 2007;6:262-8. Epub 2007 Feb 3.
- 8) Qumsiyeh MB. EEC syndrome (ectrodactyly, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate) is on 7p11.2-q21.3. *Clin Genet* 1992;42:101.
- 9) Maas SM, de Jong TP, Buss P, Hennekam RC. EEC syndrome and genitourinary anomalies: an update. *Am J Med Genet* 1996;63:472-8.
- 10) O'Quinn JR, Hennekam RC, Jorde LB, Bamshad M. Syndromic ectrodactyly with severe limb, ectodermal, urogenital, and palatal defects maps to chromosome 19. *Am J Hum Genet* 1998;62:130-5.
- 11) van Bokhoven H, Hamel BC, Bamshad M, et al. p63 gene mutations in EEC syndrome, limb-mammary syndrome, and isolated split hand-foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2001;69:481-92.
- 12) Buss PW, Hughes HE, Clarke A. Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management. *J Med Genet* 1995;32:716-23.
- 13) Felipe AF, Abazari A, Hammersmith KM, et al. Corneal changes in ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft lip and palate syndrome: case series and literature review. *Int Ophthalmol* 2012;32:475-80.
- 14) Elmann S, Hanson SA, Bunce CN, Shinder R. Ectrodactyly ectodermal dysplasia clefting (EEC) syndrome: a rare cause of congenital lacrimal anomalies. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2015;31:e35-7.
- 15) Tien AM, Tien DR. Bilateral congenital lacrimal sac fistulae in a patient with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome. *J AAPOS* 2006;10:577-8.
- 16) Van Straten C, Butow KW. Gene p63: in ectrodactyly-ectodermal dysplasia clefting, ankyloblepharon-ectodermal dysplasia, Rapp-Hodgkin syndrome. *Ann Maxillofac Surg* 2013;3:58-61.
- 17) McNab AA, Potts MJ, Welham RA. The EEC syndrome and its ocular manifestations. *Br J Ophthalmol* 1989;73:261-4.

= 국문초록 =

양안 눈물흘림을 주소로 내원한 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군 1예

목적: 재발하는 코눈물관폐쇄로 내원한 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군 환자 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 18세 남자 환자가 양안 눈물흘림을 주소로 내원하였다. 1세부터 눈물길폐쇄로 진단 받고 좌안 누낭절개술, 양안 실리콘관 삽입술, 우안 내시경 코경유 눈물주머니코안연결술을 받은 과거력이 있었다. 전신소견으로는 고르지 못한 치열, 양측 손가락결손증, 좌측 발가락합지증이 있었다. 눈물소관 관류검사에서 양측 모두 '분비물을 동반하지 않은 역류' 소견을 보였으며, 존스색소검사에서 양안 모두 음성이었다. 눈물주머니조영술에서는 양측 모두 완전 폐쇄 소견을 보였으며, 양측 코눈물관폐쇄 진단하 전신마취하 우안에 결막눈물주머니 연결술과 존스씨관 삽입술을, 좌안에 내시경하 눈물주머니코안연결술을 시행하였다. 염색체 검사 결과는 정상이었다.

결론: 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군 환자에서 발생한 코눈물관폐쇄는 코눈물관의 이형성에 의한 것뿐만 아니라, 눈물점과 눈물소관이형성을 동반하는 경우도 있다. 이 점을 주목하여 손발가락결손증-외배엽형성이상-구순구개열 증후군 환자의 코눈물관폐쇄에서 진단에 맞는 적절한 치료가 필요하다. 또한 수술 실패율이 높을 수 있음을 염두에 두어야 한다.

〈대한안과학회지 2016;57(12):1953-1957〉
