

## 뮤코리피드증 제2형 환자의 안 소견

### Ocular Findings in Mucopolidosis Type II

서수연<sup>1</sup> · 전종근<sup>2</sup> · 정재호<sup>1</sup>

Su Youn Suh, MD<sup>1</sup>, Chong Kun Cheon, MD, PhD<sup>2</sup>, Jae Ho Jung, MD, PhD<sup>1</sup>

부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원 안과학교실<sup>1</sup>, 부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원 소아청소년과학교실<sup>2</sup>  
*Department of Ophthalmology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine<sup>1</sup>, Yangsan, Korea*  
*Division of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics, Pusan National University Yangsan Hospital,*  
*Pusan National University School of Medicine<sup>2</sup>, Yangsan, Korea*

**Purpose:** To report ocular findings of a mucopolidosis type II patient with novel mutation.

**Case summary:** A 10-year-old boy visited our pediatric genetic metabolic clinic for evaluation of his overall developmental delay and short stature. The boy was diagnosed with mucopolidosis type II (I-cell disease) using plasma enzyme assay and DNA sequencing of the GNPTAB gene mutation. An ophthalmologic investigation was then performed, and a depressed nasal bridge, broad nose, and swelling in the upper lid of both eyes were noted. The best corrected visual acuity was 0.32 and 0.1 and the intraocular pressure was 35 mmHg and 24 mmHg in the right and left eyes, respectively. The anterior chamber angles of both eyes were normal and mild cornea opacity in both eyes was observed. Fundus examination revealed retinal atrophy with folds in both eyes, as well as optic disc edema and optic atrophy in the right and left eyes, respectively. Atherosclerotic changes in the retinal vessels and cystoid macular edema in the left eye were observed, and ocular ultrasound revealed increased posterior sclera thickness in both eyes.

**Conclusions:** Ocular manifestations of mucopolidosis type II are not currently well-known, and differentiation from other metabolic disorders may be difficult. An ophthalmic work-up can assist in diagnosis, and regular ophthalmic examinations should be used to maintain visual function in mucopolidosis patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(5):616-619

**Keywords:** Cystoid macular edema, Lysosomal storage disease, Mucopolidosis, Retinal atrophy

뮤코리피드증 제2형(Mucopolidosis type II)은 1967년에 Leory와 De Mars에 의해 처음 알려진 리소좀 축적 질환(lysosome storage disease)으로, 환자의 섬유아세포를 배양하여 위상차 현미경으로 관찰하였을 때 수많은 과립 내 세포포질(granular inclusions)이 관찰되어 I-세포병(I-cell dis-

ease)이라고도 부른다.<sup>1</sup>

뮤코리피드증 제2형은 전신을 침범하는 질환이며 안 이상도 흔히 동반된다. 뮤코리피드증 제2형과 관련된 안 이상으로는 각막혼탁, 수정체이상, 고안압, 망막 및 시신경유두 이상 등이 알려져 있으며, 이러한 안 이상으로 인하여 시기능 저하가 발생할 수 있다고 보고되었다.<sup>1</sup>

한편, 국내에서는 아직까지 뮤코리피드증 제2형과 관련된 안 이상을 구체적으로 기술한 보고가 없는 바, 이에 저자들은 효소분석검사 및 유전자 검사를 통해 새로운 변이를 확인하였던 뮤코리피드증 제2형 환자의 안과 검사 소견을 보고하고자 한다. 또한 기존의 문헌보고들과 비교 분석하여 향후 뮤코리피드증 제2형 환자의 진단과 치료에 도움

- Received: 2017. 1. 12.      ■ Revised: 2017. 2. 24.
- Accepted: 2017. 4. 18.
- Address reprint requests to Jae Ho Jung, MD, PhD  
Department of Ophthalmology, Pusan National University  
Yangsan Hospital, #20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan  
50612, Korea  
Tel: 82-55-360-2591, Fax: 82-55-360-2161  
E-mail: jungjaeho@pusan.ac.kr

이 되고자 한다.

## 증례보고

만 10세 남아로 전반적인 발달지연 및 저신장을 주소로 본원 소아 유전대사 클리닉을 내원하였다. 임신기간 및 분만 전후에 특이소견이 없었고, 한국인 양측 부모에게서 출생하였다. 만 3세경 독립보행을 하였고, 4세경 하지 근육의 구축 소견을 보였다. 이학적 검사상 키, 체중, 두위 모두 3 퍼센타일 미만이었으며, 양안 내안각주름, 낮은 콧대, 비정상적으로 높고 좁은 이마가 관찰되었고, 골격 이상이 동반

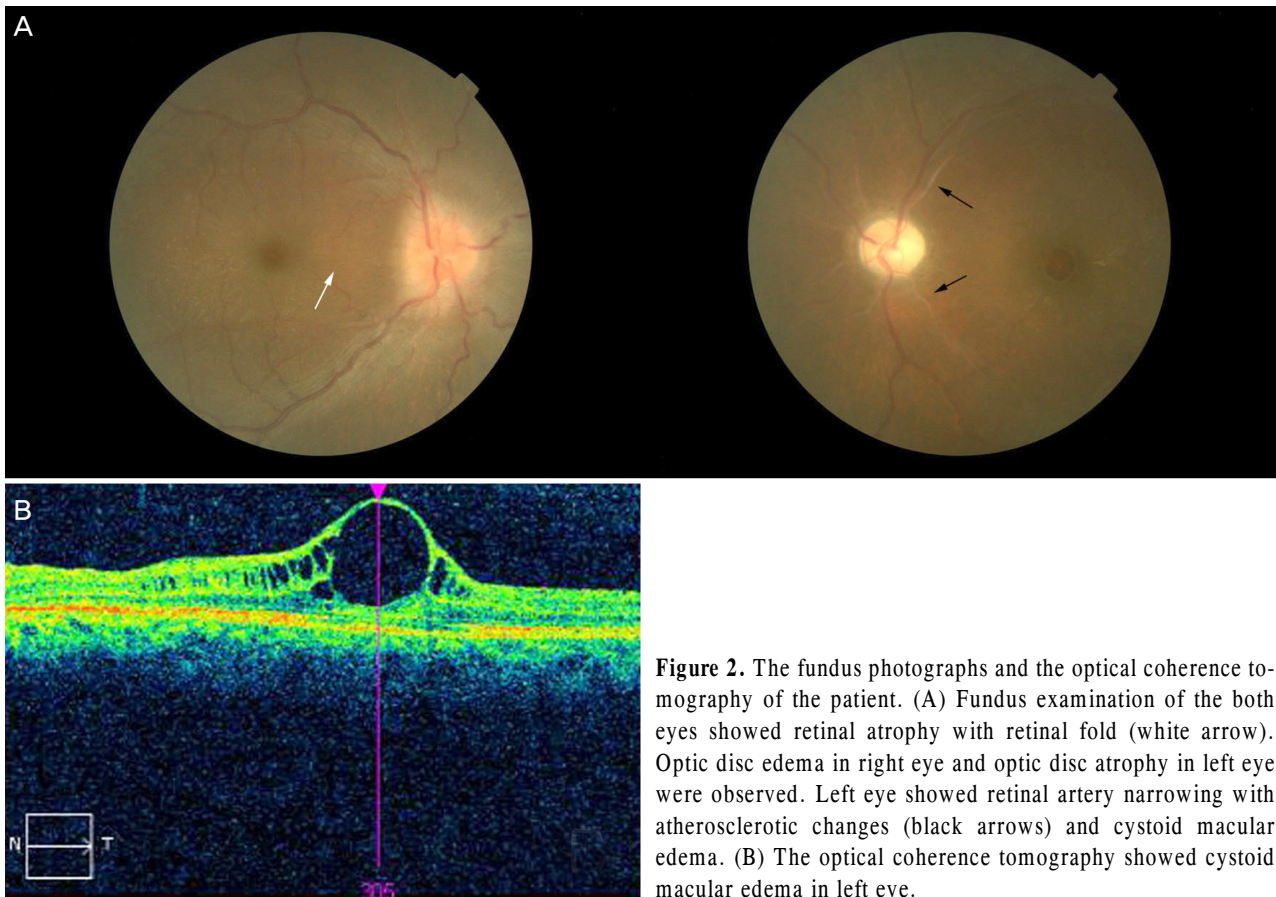


**Figure 1.** Photograph of the patient's face. Depressed nasal bridge and upper eyelid swelling in both eyes were observed.

되었다. 이에 유전성 대사 질환이 의심되어 시행한 효소분석검사에서 beta-galactosidase 및 alpha-iduronate sulfatase, alpha hexosaminidase가 정상 수치보다 증가되어 있는 것을 확인하였고 GNPTAB 유전자검사에서 새로운 형태의 돌연변이인 G (p.Tyr997Cys)와 T (p.Arg1189\*)가 검출되어 뮤코리피드증 제2형으로 진단하였다.

동반된 안과적 이상을 확인하기 위해 소아안과로 의뢰되었다. 양안의 위 눈꺼풀이 두텁게 관찰되었고, 위치 이상은 없었다(Fig. 1). 안위는 정위였고, 안운동 이상소견은 없었다. 우안 최대교정시력은 0.32, 좌안 최대교정시력은 0.1이었고, 조절마비굴절검사상 구면 대응치는 우안 -3.0D, 좌안 -1.5D로 측정되었다. 압평안압검사상 우안 35 mmHg, 좌안 24 mmHg로 측정되었고, 전방각경 검사상 전방각의 형태에는 특이사항이 없었다.

중심각막두께는 우안 512  $\mu\text{m}$ , 좌안 526  $\mu\text{m}$ 로 측정되었고 각막내피검사상 이상소견은 없었으며 세극등현미경 검사상 양안에 경도의 각막혼탁이 관찰되었다. 안저검사상 우안에서는 시신경유두부종(optic disc swelling)과 망막주름, 망막위축, 망막동맥의 가늘어짐이 관찰되었고, 좌안에서는 시신경위축과 망막위축이 관찰되었고 망막동맥 가늘어짐과 폐쇄가 관찰되었다. 또한 좌안 망막에서는 낭포형



**Figure 2.** The fundus photographs and the optical coherence tomography of the patient. (A) Fundus examination of the both eyes showed retinal atrophy with retinal fold (white arrow). Optic disc edema in right eye and optic disc atrophy in left eye were observed. Left eye showed retinal artery narrowing with atherosclerotic changes (black arrows) and cystoid macular edema. (B) The optical coherence tomography showed cystoid macular edema in left eye.

반부종(cystoid macular edema)이 관찰되었다(Fig. 2). 한편, 안초음파 검사상 양안의 시신경 주변 후공막의 두께가 두터워져 있는 것을 관찰하였다.

양안의 고안압을 조절하기 위해 현재(만 14세)까지 안압 하강제 Brinzolamide/Timolol (Elazop<sup>®</sup>, Alcon, Fort Worth, TX, USA)를 유지하고 있으며 우안 안압은 20 mmHg, 좌안 안압은 18 mmHg로 측정되어 안압은 양호하게 조절되고 있다. 한편, 뮤코리피드증 제2형 치료를 위해 소아과에서 골수 이식을 권유하였고, 현재까지는 대중적인 치료를 하면서 경과를 관찰하고 있다.

## 고 찰

뮤코리피드증 제2형은 10-40만 명 중 1명에서 나타날 정도로 매우 드문 상염색체 열성 유전 질환이다. 임상적으로는 종종 헌터병이나 혈리병과 같은 뮤코다당증(Mucopolysaccharidosis)으로 혼동되기도 하였지만, 최근 분자생물학적 및 생화학적 분석 기법의 발달로 질환의 병태생리에 대한 이해와 진단에 많은 발전이 있었다. 뮤코리피드증 제2형은 GNPTAB 유전자에 돌연변이가 발생하여 리소좀 가수분해 효소들에 만노스-6-인산(mannose-6-phosphate)을 붙여 리소좀 내로 이동시키는 N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase라는 효소가 결핍됨으로써 여러 장기의 세포 내에 뮤코리피드(mucolipid)가 축적되면서 전신 발달 장애를 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 본 증례의 GNPTAB 유전자검사에서는 G (p.Tyr997Cys)와 T (p.Arg1189\*)가 확인되었으며 이는 뮤코리피드증 제2형에서 지금까지 알려진 적이 없는 새로운 형태의 돌연변이였다. 이 이형접합자 돌연변이는 부모 유전자 검사를 통해 대상환자의 어머니로부터 p.Tyr997Cys를, 아버지로부터 p.Arg1189\*를 각각 받아 발생한 것으로 확인되었다. 또한 뮤코리피드증 제2형 환자들의 혈장을 분석해보면 대부분의 산성 가수분해효소(acid hydrolase)가 정상 수치보다 5-20배 정도 증가되어 나타나는 것으로 알려져 있으며,<sup>2</sup> 본 증례의 혈장 분석 결과에서도 beta-galactosidase 및 alpha-iduronate sulfatase, alpha hexosaminidase가 정상 수치보다 각각 1.88배, 8.84배, 7.25배로 증가되어 있는 것을 확인할 수 있었다.

뮤코리피드증 제2형 환자에서 임상적으로 나타나는 대표적인 증상으로는 잇몸비대, 심각한 성장 지연과 정신지체, 두꺼운 피부, 골격기형, 탈장 등이 있고 이러한 증상은 출생 후부터 서서히 진행된다. 본 환자에서도 양안 내안각주름, 낮은 콧대와 높고 좁은 이마 등 거친 안면외형을 가졌고, 관상골 및 척추의 성장결손을 동반한 골연골 형성 이상이 확인되어 유전자 검사 및 효소분석검사에 더불어 임상

적으로도 뮤코리피드증 제2형으로 진단하는 데 도움이 되었다.

뮤코리피드증 제2형 환자에서는 안과적으로도 다양한 이상이 발생할 수 있다. 뮤코리피드증 제2형 환자의 각막 간질세포는 정상 각막간질세포에 비해 크기가 약간 커지지만 세포 외 침착물질이 없어 콜라겐 섬유의 규칙적인 배열이 유지된다. 이로 인해 각막의 투명도에 크게 영향을 미치지 않고, 심한 각막혼탁을 유발하지는 않는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 이에 반해 이 질환과 임상적으로 감별이 필요한 뮤코다당류증 환자에서는 각막간질세포의 부종이 심하고 세포 외 다당류 침착물질이 많아 콜라겐 섬유의 배열을 흐트러놓음으로써 뚜렷한 각막혼탁 및 부종을 유발하는 것으로 알려져 있어 감별에 각막검사로 두 질환을 감별하는 데 도움을 얻을 수 있다. 본 증례에서도 경도의 각막혼탁만 관찰되었고 각막부종은 관찰되지 않았다.

뮤코리피드증 제2형 환자에서는 섬유주 근처 각막간질세포의 크기가 두드러지게 증가하여 방수의 유출을 막음으로써 안압 상승을 유발하는 것으로 알려져 있으며,<sup>1</sup> 상기 환자에서 전방각 검사상 특이사항은 없었으나 양안 고안압으로 녹내장 약물 치료가 필요하였고, 점안 안압하강제 사용 후 안압은 양호하게 조절되었다.

본 증례에서는 안저검사상 양안에 망막주름과 망막위축이 보였다. 또한 좌안 망막에서는 망막동맥혈관의 경화성 변화와 낭포황반부종을 안저검사 및 망막 빛간섭단층촬영으로 관찰할 수 있었다. 현재까지 뮤코리피드증 제2형 환자의 안저 이상소견은 앵두반점 외에는 자세히 알려진 바가 없어, 상기 이상을 설명하는 데 한계가 있다.<sup>1</sup> 하지만 이 질환과 병태생리가 유사한 뮤코다당증 환자들에서 죽상동맥경화증(atherosclerosis)을 흔히 발견할 수 있는데, 이 현상은 혈관내피세포를 조절하는 일산화질소 합성 이상과 리소좀 및 저밀도 지단백(Low-density lipoprotein)이 세포외기질에 축적되면서 혈관 이상을 유발한다는 점을 고려할 때,<sup>3</sup> 이 증례에서 관찰된 낭포황반부종 또한 망막 동맥 혈관의 경화성 변화로 인한 망막 동맥 폐쇄와 허혈이 주요 원인이라고 생각한다.

이 외에도 시신경유두부종 및 위축을 관찰할 수 있었다. 여러 지질 침착 질환 혹은 뮤코다당증에서 시신경유두부종 혹은 위축이 보고되었는데, 일차적으로 대사 관련 물질이 망막 신경절 세포층에 축적되면서 시신경유두 부위의 축삭 운반 장애로 시신경유두부종이 발생하고, 시간이 지나면서 시신경위축으로 이행하는 것으로 알려져 있다.<sup>4,5</sup> 또한 대사 관련 물질들이 중추신경계에 축적됨으로써 뇌척수압이 높아지거나 지주막과 공막에 축적되어 막이 두터워지면서 시신경을 압박할 때도 발생할 수 있다고 알려져 있다.<sup>4,6</sup> 본

환아에서 안 초음파 검사상 후공막의 두께가 두터워져 있는 것을 관찰할 수 있었고,<sup>7</sup> 두터워진 공막으로 인한 압박과 시신경유두 주변의 리소좀 침착이 복합적으로 발생하여 우안에서는 시신경유두부종이 발생하였으며, 좌안은 위축으로 진행한 것으로 생각된다.

본 증례는 환자군의 빈도상 희귀 질환이 보여주는 안과적 소견이라는 제한점을 가지고 있지만 국내에서는 처음으로 상세한 안과적 소견들을 보고한다는 데에 의의가 있다. 리소좀 축적 질환은 여러 장기에 영향을 주어 다양한 증상을 나타내고 안과적 증상이 중요한 증상 중에 하나임을 고려한다면, 뮤코리피드증 환자는 출생 때부터 안과 검진을 시행하고 정기적인 경과 관찰이 필요할 것으로 판단된다. 이때 시력검사, 굴절검사, 세극등현미경검사 등의 기본적인 검사 외에도 안저검사, 망막빛간섭단층촬영, 안초음파검사, 시야검사, 색각검사 등의 추가적인 검사를 시행하여 시기능을 정확하게 평가하고 치료하는 것이 중요하다.

## REFERENCES

- 1) Libert J, Van Hoof F, Farriaux JP, Toussaint D. Ocular findings in I-cell disease (mucopolipidosis type II). *Am J Ophthalmol* 1977; 83:617-28.
- 2) Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucopolipidosis II (I-cell disease) and mucopolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydysplasia) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha / beta -subunits precursor gene. *Am J Hum Genet* 2006;78:451-63.
- 3) Yano S, Moseley K, Wong L, et al. Glycosaminoglycan metabolism defects and atherosclerosis: frequent association of endothelial dysfunction in patients with Mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:255-61.
- 4) Ganesh A, Bruwer Z, Al-Thihli K. An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24: 379-88.
- 5) Fahnehjelm KT, Ashworth JL, Pitz S, et al. Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with mucopolysaccharidosis. *Acta Ophthalmol* 2012;90:595-602.
- 6) Ferrari S, Ponzin D, Ashworth JL, et al. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol* 2011;95:613-9.
- 7) Olsen TW, Aaberg SY, Geroski DH, Edelhauser HF. Human sclera: thickness and surface area. *Am J Ophthalmol* 1998;125:237-41.

---

## = 국문초록 =

# 뮤코리피드증 제2형 환자의 안 소견

**목적:** 뮤코리피드증 제2형 환아에서 관찰한 안 소견을 보고하고자 한다.

**증례요약:** 만 10세 남아가 전반적인 발달지연 및 저신장을 주소로 소아 유전대사 클리닉에 내원하였다. 효소분석검사 및 GNPTAB 유전자검사를 통해 새로운 돌연변이로 발생한 뮤코리피드증 제2형으로 진단하였다. 동반된 안과적 이상을 확인하기 위해 소아안과로 전과되었다. 낮은 콧등에 넓은 코와 양측 상안검 부종이 관찰되었으며 우안 최대교정시력은 0.32, 좌안 최대교정시력은 0.1이었고, 안압은 우안 35 mmHg, 좌안 24 mmHg로 측정되었다. 전방각경 검사상 전방각의 형태는 정상이었고, 세극등현미경 검사상 양안에 경도의 각막흔탁이 관찰되었다. 안저검사상 양안 망막위축과 주름이 관찰되었고 우안 시신경유두부종과 좌안 시신경위축이 관찰되었으며, 좌안 망막 동맥혈관의 경화성 변화와 낭포형반부종이 관찰되었다. 또한 안초음파 검사상 양안의 시신경 주변 후공막의 두께가 두꺼워져 있는 것을 확인하였다.

**결론:** 뮤코리피드증 제2형은 다양한 안 이상을 동반하는 전신질환으로, 대상이상 질환과 감별이 필요한 질환이다. 안과 검사를 통해 질환을 진단하는 데 도움되며, 또한 시기능 유지를 위해 정기적인 안과검진이 필요하다고 생각한다.

〈대한안과학회지 2017;58(5):616-619〉

---