

안과적 이상을 동반한 Williams 증후군 2예

Williams Syndrome with Ocular Manifestations

이승기 · 홍현규 · 유인정

Seung-Ki Lee, MD, Hyunkyu Hong, MD, In Jeong Lyu, MD

을지대학교 의과대학 을지병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To report two cases of Williams syndrome with ocular manifestations

Case summary: A 5-year-old boy who was diagnosed with Williams syndrome visited our hospital for ophthalmic examination. Best corrected visual acuity (BCVA) in both eyes was 0.6. He had myopic astigmatism and 8 prism diopters of esotropia. Oval-shaped pupil with a stellate pattern of the iris and increased retinal vascular tortuosity were seen in both eyes. Another case of an 8-year-old boy with Williams syndrome also had myopia in both eyes. BCVA was 0.7 in the right eye and 0.4 in the left eye. A stellate pattern of the iris and increased retinal vascular tortuosity were also seen in both eyes.

Conclusions: Williams syndrome, deletion of 7q11.23, has ocular anomalies including a stellate pattern of the iris, refractive errors, amblyopia, and strabismus. Therefore, careful ophthalmic examination should be considered when children are diagnosed with Williams syndrome.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(8):1008-1011

Keywords: Ocular manifestation, Retinal vascular tortuosity, Stellate pattern, Williams syndrome

Williams 증후군(Williams syndrome)은 대동맥 협착증을 포함한 심혈관 기형, 고칼슘혈증, 지능 및 운동발달지연을 흔히 동반하며 넓은 이마, 안와 주변의 과다 연조직, 평평하고 납작한 콧등, 통통한 볼, 두툼한 입술, 길고 밋밋한 인중, 넓고 큰 입 등 특징적인 외모를 보이는 선천성 질환이다.¹ 10,000명 내지 20,000명 중에 1명 정도로 발생하는 비교적 드문 질환으로² 아직까지 국내에는 Williams 증후군의 안과적 소견에 대해 보고된 바가 없다. 저자들은 Williams 증후

군 2예의 안과 소견을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

5세 남아가 시력 검사를 위하여 안과에 의뢰되었다. 환아는 40주, 2,740 g, 자연분만으로 출생하였으며 발달 지연 및 특징적인 Williams 증후군의 외형을 보였다. 생후 13개월째 형광동소교잡반응(fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 검사를 통해 Elastin Gene 및 LIMK1 gene 결손이 확인되어 Williams 증후군으로 확진되었다. 심초음파 검사상 경도의 판상부 폐동맥 협착이 있었다.

안과검진상 최대교정시력은 우안 0.6, 좌안 0.6이었고, 조절마비굴절검사상 우안 -0.25 Dsph; -2.0 Dcyl Axis 90°, 좌안 -0.25 Dsph; -1.5 Dcyl Axis 90°였다. 세극등현미경검사상 양안 정상형의 홍채와 타원형의 동공 형태를 보였으

■ Received: 2017. 6. 1. ■ Revised: 2017. 7. 13.

■ Accepted: 2017. 8. 1.

■ Address reprint requests to In Jeong Lyu, MD

Department of Ophthalmology, Nowon Eulji Medical Center,
Eulji University School of Medicine, #68 Hangeulbiseok-ro,
Nowon-gu, Seoul 01830, Korea
Tel: 82-2-970-8270, Fax: 82-2-970-8872
E-mail: ijlyu@eulji.ac.kr

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2017 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.

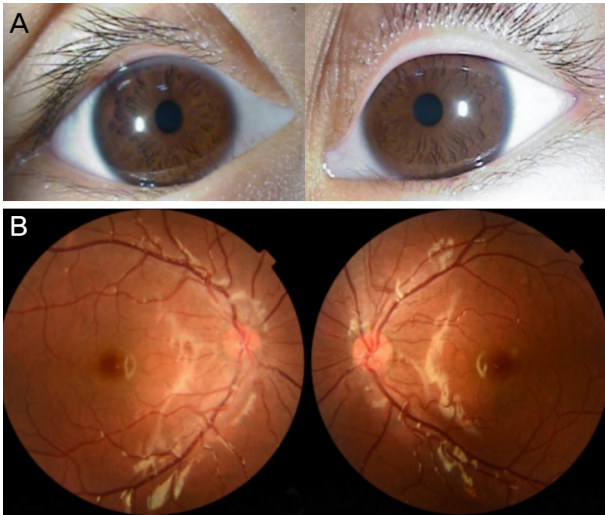


Figure 1. Ocular manifestations in Case 1. (A) A stellate pattern of the iris and oval shape pupil were seen in both eyes. (B) Retinal vascular tortuosity was noted in both eyes.

며(Fig. 1A), 안구운동 검사에서 8프리즘 디옵터의 내사시가 있었다. 안저검사에서 양안 망막 혈관의 구불거림이 증가되어 있었다(Fig. 1B). 이후 4년 동안 정기적인 안과 진료를 보았고, 9세에 조절마비 굴절검사상 우안 -1.75 Dsph; -2.0 Dcyl Axis 90°, 좌안 -0.25 Dsph; -2.0 Dcyl Axis 90°로 근시 진행을 보였으며 최대 교정시력은 양안에서 각각 0.7이었다. 내사시는 8프리즘 디옵터로 변함없이 유지되었다. 빛간섭단층촬영검사(optical coherence tomography, OCT)에서 황반부 중심 두께는 양안에서 모두 226 μm 였으며, 신경절세포층 두께의 평균은 우안 28 μm , 좌안 29 μm 로 약간 감소되어 있었고, 유두 주위 망막신경섬유층(retinal nerve fiber layer, RNFL)의 두께는 사분면에서 모두 정상 범위 내에 있었다. 시유발전위검사(visually evoked potential, VEP)상 양안에서 P100 잠복기 지연 소견이 관찰되었다.

증례 2

생후 4개월에 외부병원에서 Williams 증후군으로 진단받은 8세 남아가 시력 검사를 위해 내원하였다. 병력상 정도의 대동맥 판상부 협착증, 발달지연 및 지적 장애가 있었다. 최대 교정시력은 우안 0.7, 좌안 0.4였고, 조절마비굴절검사상 우안 -1.25 Dsph, 좌안 -3.5 Dsph; -0.5 Dcyl Axis 180°였다. 세극등현미경검사상 양안 정상형의 홍채와 안저검사에서 양안 망막혈관 구불거림의 증가가 관찰되었으며(Fig. 2A, B), 안구운동은 정상이었다. 안경 착용 및 우안 가림치료 후 경과관찰하였으며, 12세경 최대 교정시력은 우안 0.9, 좌안 0.7이었다. OCT 검사에서 황반부 중심 두께는 양안에서 모두 215 μm 였으며 신경절세포층 두께의 평균은 각각

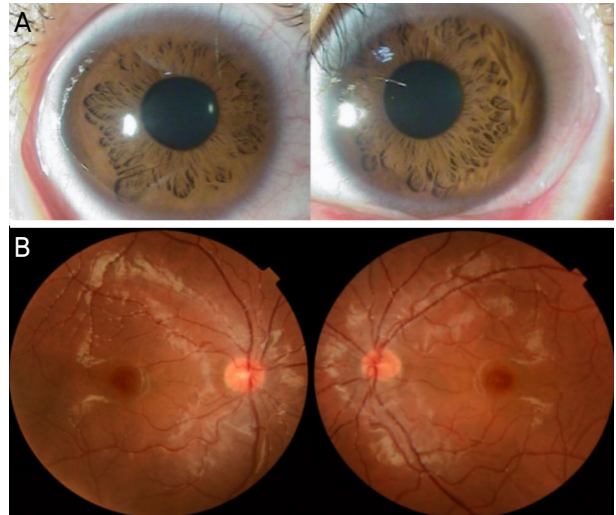


Figure 2. Ocular manifestations in Case 2. (A) Anterior segment photographs showing a stellate pattern of the iris in both eyes. A stellate pattern of the iris is characterized by raised trabeculae at anterior to the usual stroma of the iris and these trabeculae seem to be more radial than normal iris. This pattern also has been described as 'lacy or radial pattern'. (B) Retinal vascular tortuosity was also seen in fundus photographs.

26 μm 와 24 μm 로 약간 감소되어 있었고, 유두 주위 망막 신경섬유층의 두께는 사분면에서 모두 정상 범위 내에 있었다. VEP 검사에서는 양안 모두 정상 소견을 보였다.

고 찰

Williams 증후군은 7번 염색체의 장완 근위부(7q11.23)의 원발성 미세결손으로 다중기관 장애를 유발하는 선천 질환이다.^{3,4} 출생아 10,000명 내지 20,000명 중 1명의 유병률을 가지는 것으로 보고되어 있다. 특징적인 소견으로는 선천성 고칼슘혈증, 뺨 및 신장 기형, 인지장애, 인격장애, 정신지체, 발달지연 등이 있다. 또한 심혈관 기형을 흔히 볼 수 있으며 대동맥 판상부 협착이 빈번하고, 말초 폐동맥 협착, 폐동맥 판막 협착, 신동맥 협착 등이 동반될 수 있다.⁵⁻⁷ Williams 증후군의 특징적인 얼굴형으로는 평편한 앞 광대뼈, 두드러진 볼과 입술, 벌어진 입, 긴 인중, 움푹 들어간 콧등, 짧은 안검열, 몽고주름 등이 있으며, 요정처럼 보이는 외모(Elfin face)를 보인다.^{8,9} 진단은 유아기, 특히 4개월 전후로 얼굴의 특징이 두드러지는 시기에 임상적인 평가를 통해 이루어지며, 확진은 형광제자리부합법(FISH)을 통해 7번 염색체상에서 엘라스틴 단백질 유전자의 결핍 여부를 확인하여야 한다. 지금까지 Williams 증후군 환자의 90-96%가 이 유전자의 결손이 있다는 것이 알려졌다.¹⁰

Williams 증후군은 다양한 안과적 소견을 보이며 정상형

(Stellate pattern) 홍채, 사시, 굴절이상, 망막혈관의 구불거림 증가가 동반될 수 있음이 알려져 있다.^{9,11-13} 정상형의 홍채는 Williams 증후군에서 관찰되는 특징적인 홍채 모양으로 레이스 모양(lacy pattern) 또는 부챗살 모양(radial pattern)으로 표현되기도 한다. 홍채륜(collarette) 바깥쪽의 중간부 앞쪽 홍채기질이 부챗살 모양으로 잔기둥들이 뻗어있는 것처럼 보이는 것을 말하며, 홍채륜의 편위나 결손도 함께 동반될 수 있음이 알려져 있다(Fig. 1A, 2A). Holmström et al¹²은 Williams 증후군 환자에서 발생하는 특징적인 정상형의 홍채 소견이 홍채 기질의 형성 부전에 의한 것이며 이로 인해 동공의 치우침이나 무홍채증이 발생할 수 있다고 하였다. 하지만 짙은 갈색 홍채를 가진 환자에 있어서는 특징적 정상형의 홍채 기질이 관찰되는 경우가 12%로 일반적 유병률인 51%보다 확연히 낮으며, 이로 인해 짙은 갈색 홍채를 가진 동양인 환자에 있어 홍채 이상을 발견하는데 어려움이 따를 수 있다. 본 증례에서는 갈색 홍채를 가진 동양인임에도 불구하고 두 증례 모두에서 정상형 홍채 기질을 관찰할 수 있었으며 첫 번째 증례의 경우 타원형의 동공 변화도 함께 관찰할 수 있었다.

Williams 증후군의 사시의 유병률은 78% 정도로 알려져 있으며, 그중 내사시가 92%로 가장 흔하다.^{13,14} Williams 증후군에서 사시발생 원인은 정확히 알지 못하나 동반된 신경학적 이상 때문에 발생하는 것으로 추정되고 있다.¹⁴ 본 연구의 첫 번째 증례는 8프리즘 디옵터로 비교적 작은 각도의 내사시가 동반되어 있어 수술적 치료 없이 경과관찰 하였으며 4년간의 경과 관찰 동안 변화 없이 유지되었고, 두 번째 증례는 정상 안구 운동 소견을 보였다.

Williams 증후군 환자에서 굴절이상은 비교적 흔하다. 원시의 유병률이 약 67%로 가장 높으며, 다음으로 난시가 흔하고 근시의 유병률이 가장 낮다고 알려져 있다.¹⁵ 그러나 기존의 보고들과 달리 본 연구의 증례들에서는 근시와 난시가 있었다. 이는 동양을 포함하여 전 세계적으로 근시의 유병률이 증가하고 있는 배경과 연관 있으며, 유전적 영향 외에도 환경적 요인이 근시 발생에 영향을 주었을 가능성을 시사한다. 또한 일반적으로 Williams 증후군에서 교정시력은 비교적 잘 보존되는 것으로 알려져 있지만¹⁵ 본 연구에서는 두 증례 모두에서 양안 또는 단안에 정도의 약시가 있었다.

Williams 증후군에서는 망막혈관의 구불거림도 흔한 소견으로 알려져 있다.^{9,13} 본 증례의 2명의 환자에서도 망막혈관의 구불거림이 관찰되었고, 빛간섭단층촬영영검사에서 황반부 중심망막두께 및 신경절세포층의 감소가 관찰되었다.

이는 Williams 증후군에서 발생하는 황반부 중심망막두께 및 신경절세포층 감소에 대하여 고찰한 이전 보고에 부합하는 소견이었다.¹⁰

그러나 이러한 안과적 소견에도 불구하고 Williams 증후군에서 정확한 굴절 교정이 초기에 이루어지면 많은 경우 좋은 시력예후를 가진다고 알려져 있다.¹⁵ 따라서 Williams 증후군의 경우 특별한 증상 호소가 없어도 안과적 선별 검사 및 추적을 통해 굴절이상 및 안과적 이상들을 조기에 발견하고 치료함으로써 약시를 예방하고 시력 발달에 도움을 주는 것이 중요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Burn J. Williams syndrome. *J Med Genet* 1986;23:389-95.
- 2) Stromme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002;17:269-71.
- 3) Bayés M, Magano LF, Rivera N, et al. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet* 2003;73:131-51.
- 4) Merla G, Ucla C, Guipponi M, Reymond A. Identification of additional transcripts in the Williams-Beuren syndrome critical region. *Hum Genet* 2002;110:429-38.
- 5) Morris CA, Mervis CB. Williams syndrome and related disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000;1:461-84.
- 6) Kececioglu D, Kotthoff S, Vogt J. Williams-Beuren syndrome: a 30-year follow-up of natural and postoperative course. *Eur Heart J* 1993;14:1458-64.
- 7) Eronen M, Peippo M, Hiippala A, et al. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet* 2002;39:554-8.
- 8) Ferrero GB, Biamino E, Sorasio L, et al. Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren syndrome patients. *Eur J Med Genet* 2007;50:327-37.
- 9) Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-8.
- 10) Castelo-Branco M, Mendes M, Sebastião AR, et al. Visual phenotype in Williams-Beuren syndrome challenges magnocellular theories explaining human neurodevelopmental visual cortical disorders. *J Clin Invest* 2007;117:3720-9.
- 11) Greenberg F, Lewis RA. The Williams syndrome. Spectrum and significance of ocular features. *Ophthalmology* 1988;95:1608-12.
- 12) Holmström G, Almond G, Temple K, et al. The iris in Williams syndrome. *Arch Dis Child* 1990;65:987-9.
- 13) Winter M, Pankau R, Amm M, et al. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 1996;49:28-31.
- 14) Kapp ME, von Noorden GK, Jenkins R. Strabismus in Williams syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995;119:355-60.
- 15) Weber SL, Souza RB, Ribeiro LG, et al. Williams syndrome: ophthalmological examination and review of systemic manifestations. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51:209-13.

= 국문초록 =

안과적 이상을 동반한 Williams 증후군 2예

목적: Williams 증후군(Williams syndrome)에서 나타나는 안과적 이상에 대한 연구가 국내에 보고된 바가 없기에 2예를 보고하고자 한다.

증례요약: Williams 증후군을 진단받은 5세 남아가 안과 검진을 위하여 내원하였다. 최대교정시력은 우안 0.6, 좌안 0.6이었으며, 양안 근시성 난시와 8프리즘 디옵터의 내사시가 있었다. 또한 양안 성상의 홍채 기질 소견과 망막혈관 구불거림 증가가 관찰되었다. 다른 증례는 Williams 증후군을 진단받은 8세 남아로 양안 근시가 있었고 최대교정시력은 우안 0.7, 좌안 0.4였다. 세극등현미경검사상 양안 성상의 홍채 기질 소견과 망막혈관 구불거림 증가를 확인할 수 있었다.

결론: Williams 증후군은 특징적인 홍채소견 및 굴절이상, 사시, 약시 등 안과적 이상을 동반할 수 있는 유전 질환으로 진단 시 안과적 검사가 필요하다.

〈대한안과학회지 2017;58(8):1008-1011〉
