

FBN1 유전자 돌연변이가 동반된 양안 단순 수정체탈구 1예

Bilateral Simple Ectopia Lentis Associated with FBN1 Gene Mutation

남승원¹ · 송주선² · 기창석² · 기창원¹

Seung Wan Nam, MD¹, Ju Sun Song, MD², Chang-Seok Ki, MD, PhD², Chang Won Kee, MD, PhD¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실²

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, Korea

Purpose: To report a case of bilateral simple ectopia lentis associated with *FBN1* gene mutation.

Case summary: A 47-year-old woman presented with a one-month history of ocular pain and decreased visual acuity of the right eye. She had a family history of crystalline lens dislocation but showed no systemic abnormality or trauma history. Intraocular pressure was 45 mmHg in the right eye, which showed a myopic shift (-6.5 D). The crystalline lens of the right eye was subluxated to the anterior chamber, and the angle was closed. Phacoemulsification with scleral fixation of the posterior chamber intraocular lens of the right eye was performed. After that, best corrected visual acuity of the right eye was 1.0, and intraocular pressure was 15 mmHg. After 2 years, she presented with intermittent ocular pain and decreased visual acuity of the left eye. The crystalline lens of the left eye was subluxated to the anterior chamber. Phacoemulsification with scleral fixation of the posterior chamber intraocular lens of the left eye was performed. After that, intermittent ocular pain and visual acuity of the left eye were improved. Genetic testing confirmed an *FBN1* gene mutation in the patient.

Conclusions: A bilateral ectopia lentis patient without history of definite trauma should undergo complete systemic and ophthalmic examination to rule out accompanying disease, and a detailed family history should be collected. If hereditary ectopia lentis is suspected, genetic testing of probands and their family should be performed and will be helpful for genetic counseling and ophthalmic surveillance.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(10):1199-1204

Keywords: *FBN1*, Mutation, Simple ectopia lentis

수정체탈구는 섬모체소대(ciliary zonule)의 이상으로 수정체가 유리체오목(hyaloid fossa)을 벗어나 전방 및 유리체로 탈구되는 질환이다.¹ 수정체탈구는 외상 및 안과질환에 의해서도 발생할 수 있지만, 전신질환에 의해서도 발생

할 수 있으므로 수정체탈구의 원인을 밝혀내는 것은 치료에 매우 중요하다.² 수정체탈구가 동반될 수 있는 전신질환으로는 마르팡증후군(Marfan syndrome), 호모시스틴뇨증(Homocystinuria) 등이 있다.³

전신질환 및 안과질환을 동반하지 않은 단순 수정체탈구(simple ectopia lentis)는 대부분 양측성이며, 상외측으로 수정체편위가 관찰되고, 유전성이 있는 것으로 알려져 있다.⁴ 현재까지는 Fibrillin-1 (*FBN1*) 유전자 돌연변이가 연관된 것으로 알려져 있으며, 상기 유전자들의 돌연변이들은 섬모체소대의 퇴행과 불규칙성을 유발해 수

■ Received: 2017. 1. 12. ■ Revised: 2017. 2. 23.

■ Accepted: 2017. 9. 26.

■ Address reprint requests to **Chang Won Kee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center,
#81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: 82-2-3410-3548, Fax: 82-2-3410-0074
E-mail: ckee@skku.edu

* 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.

정체탈구를 일으키는 것으로 알려져 있다.⁵ 저자들이 알고 있는 단순 수정체탈구 환자에서 유전자 돌연변이가 보고된 예가 국내에 아직 없기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

47세 여자가 1개월 전부터 발생한 우안 안통 및 시력저하를 주소로 내원하였다. 문진상 특별한 안과병력 및 전신 이상, 약물복용력, 외상력은 없었다. 신장은 152 cm로 측정되었으며, 얼굴 및 팔다리, 손발가락, 흉곽, 관절에 이상 형태가 관찰되지는 않았다. 하지만 환자의 8명의 형제자매 중 환자 본인을 포함하여 4명이, 50대에 수정체탈구로 인한 수술력이 있었으며, 환자 모의 4명의 형제자매 중 환자 모를 포함하여 4명이, 수정체탈구 의심 질환으로 인해 시력저하를 갖게 된 가족력이 있었다(Fig. 1).

내원 당시 최대교정시력은 우안 0.7, 좌안 1.0이었고, 골드만압평안압계로 측정한 안압은 우안 45 mmHg, 좌안 21 mmHg로 측정되었다. 세극등현미경 검사상 우안 수정체 상외측편위 및 전방불완전탈구, 전방 깊이 감소가 관찰되었으며, 전방각경 검사상 우안 360° 전방각폐쇄 소견이 관찰되었다(Fig. 2A, B). 수술 전 A-scan 초음파를 이용해 측정한 안축장 검사상 우안 23.03 mm, 좌안 22.90 mm로 양안 안축장의 뚜렷한 차이는 없었으나, 현성굴절검사에서 굴절력은 우안 -6.5 Dsph로 좌안 -0.75 Dsph에 비해 수

정체 전방불완전탈구로 인한 근시성변화(myopic shift)가 관찰되었다. 좌안은 전방각은 좁았으나 전방각폐쇄 및 수정체불완전탈구는 관찰되지 않았다(Fig. 2C, D). 우안 수정체초음파유화술 및 후방인공수정체공막고정술을 시행하였다. 이후 우안 시력 및 안압, 통증이 호전되어 수술 후 1개월째 최대교정시력은 우안 1.0, 좌안 1.0이었고, 골드만압평안압계로 측정한 안압은 안압약 사용 없이 우안 15 mmHg, 좌안 14 mmHg로 측정되었다. 우안의 전방 깊이가 깊어졌으며 전방각이 열렸고(Fig. 2E, F), 현성굴절검사상 우안 굴절력이 수술 전 -6.5 Dsph에서 수술 후 0 Dsph= -1.5 Dcyl × 90°로 근시성변화도 호전되었다. 이후 예방적으로 좌안 레이저홍채절개술 및 레이저주변홍채성형술을 시행하였고 안압약 사용 없이 양안 정상 안압으로 유지되었다.

우안 수술 후 2년 뒤, 좌안의 수차례 간헐적인 안통 및 시력저하 소견으로 재내원하였다. 내원 당시에는 좌안 통증이 없는 상태로, 최대교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.5였고, 골드만압평안압계로 측정한 안압은 우안 18 mmHg, 좌안 14 mmHg로 측정되었지만, 좌안 수정체 상외측편위 및 전방불완전탈구로 인해 전방각폐쇄가 관찰되었다(Fig. 3A-D). 좌안 수정체초음파유화술 및 후방인공수정체공막고정술을 시행한 뒤 좌안 시력 및 간헐적 안통이 호전되었으며, 수술 후 1개월째, 최대교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.6으로 측정되었고, 골드만압평안압계로 측정한 안압은 우안 15 mmHg, 좌안 15 mmHg로 측정되었다. 좌안의 전방 깊이가 깊어졌으며 전방각이 열렸다(Fig. 3E).

호모시스테인뇨증 및 마르팡증후군과 연관된 수정체탈구를 배제하기 위해, 혈중 호모시스테인 검사 및 심장 초음파 검사를 시행하였고, 혈중 호모시스테인 농도는 8 μmol/L로 정상범위였으며, 심장 초음파 검사에서도 대동맥 확장 및 이상소견이 관찰되지 않았다. 환자의 가계 내에서 상염색체 우성 유전양상을 보이는 단순 수정체탈구의 유전적 원인을 확인하기 위해 전장엑솜염기서열해독법(Whole exome sequencing, WES)을 시행하였고, *FBNI* 유전자에서 c.2860C>T (p.Arg954Cys) 돌연변이가 확인되었다(Fig. 4).

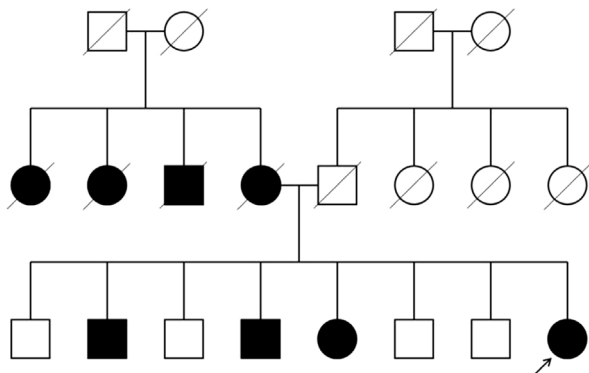


Figure 1. Pedigree of proband with ectopia lentis and *FBNI* gene analysis for the proband. Medical history taking of proband's family was performed. *FBNI* genetic analysis was performed only on proband (arrow). Pedigree suggested that the mode of inheritance was autosomal dominant pattern. Among seven siblings of proband, three were affected with definite lens dislocation surgery after 5th decade, but the surgery history of proband's mother was uncertain because she was already deceased. Squares indicate males; circles indicate females; solid symbols denote that the member is affected; open symbols mean the member is unaffected; slashed symbols indicate that the member is deceased.

고 찰

수정체탈구의 가장 흔한 원인은 외상으로 알려져 있다.² 하지만 전신질환 및 안과질환에 의해서도 발생할 수 있으므로 외상력이 뚜렷하지 않고, 양안 수정체탈구 병력이 있는 환자에서는 수정체탈구의 추가적인 원인을 확인하는 것이 필요하다.²

전신질환과 연관된 수정체탈구로는 마르팡증후군, 호모시스테인뇨증, 엘러-단로스증후군(Ehlers-Danlos syndrome), 고

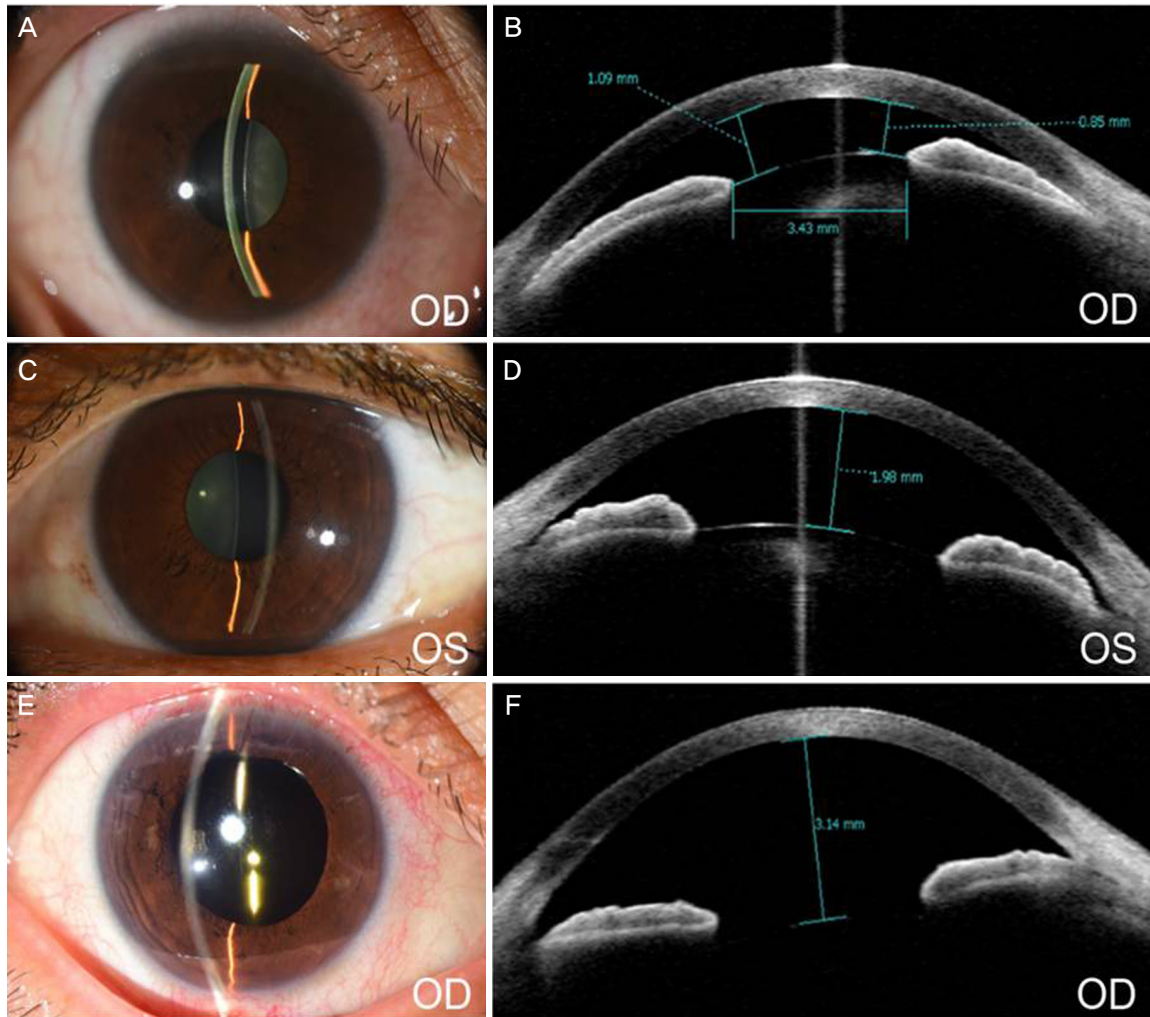


Figure 2. Anterior segment photography and anterior segment optical coherence tomography (OCT) of both eyes at initial examination. (A, B) Preoperative anterior segment photography and optical coherence tomography of the right eye demonstrated anteriorly subluxated crystalline lens with shallow anterior chamber and closed angle. (C, D) Crystalline lens of the left eye was not subluxated. Anterior chamber of the left eye was shallow but not closed. (E, F) One month after the right eye lens extraction surgery, anterior segment photography and OCT of right eye demonstrated well located intraocular lens, deep anterior chamber, and widely opened angle. OD = oculus dexter; OS = oculus sinister.

라이신혈증(Hyperlysinemia), 아황산염산화효소결핍증(Sulfite oxidase deficiency) 등이 있다.¹⁶ 마르팡증후군은 상염색체 우성 유전을 하며, *FBN1* 유전자의 돌연변이와 연관이 있으며, 근시, 수정체탈구와 같은 안과적 이상뿐만 아니라 심혈관계, 골격계에도 이상을 보이는 특징이 있다.⁷ 특징적인 근골격계 이상으로는 큰 키, 좁고 긴 얼굴, 긴 팔다리, 긴 손가락과 발가락, 평발, 흉곽기형, 척추측만증, 재발성관절불완전탈구가 있으며, 심혈관계 이상으로는 대동맥근위부확장 및 판막변성이 있고, 이로 인한 대동맥박리로 급사할 수 있다.⁷ 수정체탈구는 마르팡증후군의 가장 흔한 증상이며, 대부분 양측성으로 나타나고, 상외측으로 수정체편위가 나타난다.⁷ 호모시스틴뇨증은 상염색체 열성 유전을 하며, Cystathionine β -synthase 유전자의 돌연변이

와 연관이 있는 대사질환으로써, 메티오닌(Methionine) 아미노산의 대사과정 중 시스타치온(Cystathionine) 합성 효소(Cystathionine β -synthase)의 이상으로 메티오닌과 호모시스테인(Homocysteine)이 축적되어 지능저하, 경련, 골다공증, 흉곽기형, 혈전증, 수정체탈구가 나타나는 질환이다.⁸ 호모시스틴뇨증 환자에서 수정체 탈구는 대부분 양측성으로 나타나고, 하내측으로 수정체편위가 나타난다.^{8,9}

안과질환과 연관된 수정체탈구로는 거짓비늘증후군(Pseudoexfoliation syndrome), 무홍채증(Aniridia), 망막색소변성(Retinitis pigmentosa) 등이 있다.¹ 따라서 상기 안과 질환의 진단 시 수정체탈구 가능성을 염두에 두어야 한다. 단순 수정체탈구는 전신질환 및 안과질환 동반 없이 발생하는데, *FBN1*, *ADAMTSL4* 등의 유전자 돌연변이와

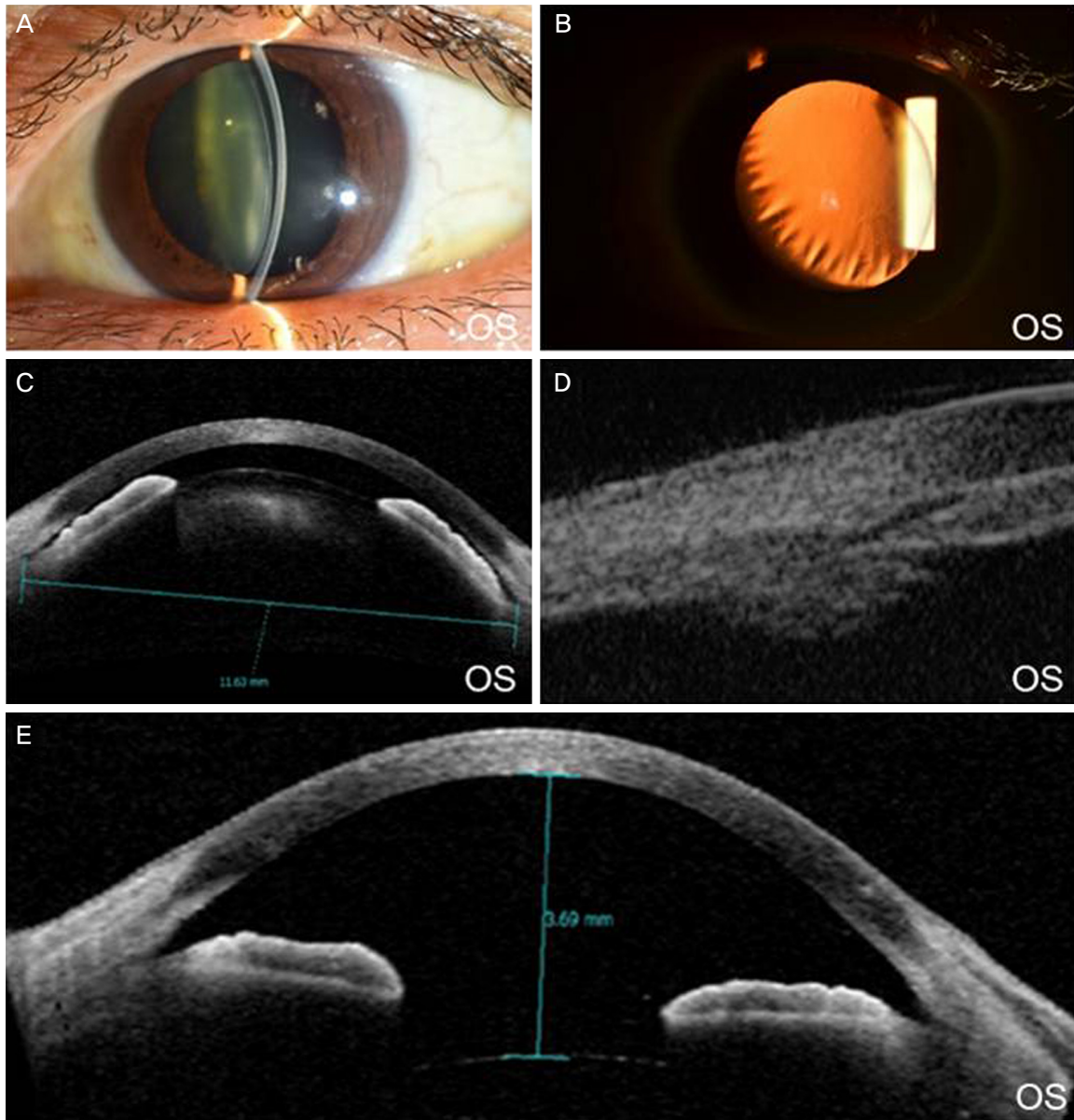


Figure 3. Anterior segment photography, anterior segment optical coherence tomography (OCT), and ultrabiomicroscopy (UBM) of the left eye at 2 years after the right eye surgery. (A) Preoperative anterior segment photography of the left eye demonstrated anteriorly subluxated lens with shallow anterior chamber. (B) Preoperative retroillumination view of the left eye demonstrated superotemporal displacement of the crystalline lens. (C) Preoperative anterior segment OCT of the left eye demonstrated anteriorly subluxated lens with shallow anterior chamber. (D) Preoperative UBM of left eye demonstrated no ciliary body abnormality and mass effect. (E) One month after the left eye lens extraction surgery, anterior segment optical coherence tomography of the left eye demonstrated well located intraocular lens, deep anterior chamber, and widely opened angle. OS = oculus sinister.

연관이 있는 것으로 알려져 있으며, 유전성이 있는 것으로 알려져 있다.⁵

국내에서도 수정체탈구의 역학 및 원인에 대한 연구가 있었는데, Yu et al¹⁰이 1999년 발표한 연구에 의하면 선천수정체탈구 환자 41명에 대한 연구에서, 대상 환자들은 모두 양측성이었으며, 이 중 전신질환이 동반된 수정체탈구 환자가 19명이었고, 이들은 모두 마르팡증후군과 관련이 있었으며, 호모시스틴뇨증 환자는 없었다고 보고하였

다. 대상 환자 중 전신이상도 동반되지 않은 수정체탈구 환자는 22명이었으며, 이 중 8명이 가족력이 있었고, 14명이 가족력이 없었다고 보고하였다.¹⁰ 하지만 Yu et al¹⁰은 상기 연구에서 문진과 유전자 검사의 제약으로 인해 가족력이 비교적 적게 밝혀졌을 수 있음을 언급하였다.

FBNI 유전자는 15번 염색체에 존재하고, 800개 이상의 유전자 돌연변이가 보고되어 있으며, 돌연변이는 대개 상염색체 우성으로 유전되는 것으로 알려져 있다.¹¹ *FBNI*

- 12) Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. J Med Genet 2000;37:9-25.
- 13) Deng T, Dong B, Zhang X, et al. Late-onset bilateral lens dislocation and glaucoma associated with a novel mutation in FBN1. Mol Vis 2008;14:1229-33.
- 14) Hubmacher D, Apte SS. ADAMTS proteins as modulators of microfibril formation and function. Matrix Biol 2015;47:34-43.
- 15) Collin GB, Hubmacher D, Charette JR, et al. Disruption of murine Adamts14 results in zonular fiber detachment from the lens and in retinal pigment epithelium dedifferentiation. Hum Mol Genet 2015;24:6958-74.

= 국문초록 =

***FBN1* 유전자 돌연변이가 동반된 양안 단순 수정체탈구 1예**

목적: 유전자 돌연변이가 확인된 양안 단순 수정체탈구 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 47세 여자가 1개월 전부터 발생한 우안 안통 및 시력저하를 주소로 내원하였다. 특별한 전신이상 및 외상력은 없었으나, 수정체탈구 가족력이 있었다. 내원 시 우안 안압이 45 mmHg로 상승되었고, 현성굴절검사서 우안 근시성변화(-6.5D)를 보였으며, 우안 수정체전방불완전탈구로 인해 우안 전방각폐쇄가 관찰되었다. 이후 우안 수정체초음파유화술 및 후방인공수정체공막고정술을 시행하였고 우안 최대교정시력은 1.0, 안압은 15 mmHg로 호전되었다. 하지만 2년 뒤 좌안 간헐적 안통 및 시력저하 소견으로 재내원하였고, 좌안 수정체전방불완전탈구가 관찰되었다. 좌안 수정체초음파유화술 및 후방인공수정체공막고정술을 시행한 뒤 좌안 간헐적 안통 및 시력저하는 호전되었다. 추후 시행한 유전자 검사에서 *FBN1* 유전자 돌연변이가 확인되었다.

결론: 외상력이 뚜렷하지 않은 양안 수정체탈구 환자에서 전신검사 및 안과검사로 동반질환을 배제하고, 가족력을 확인해야 하며, 유전성이 의심될 경우 환자 및 가족들에게 유전자 검사를 시행하여 유전 상담 및 치료 방침 결정에 이용할 수 있다.

(대한안과학회지 2017;58(10):1199-1204)
