

형광안저혈관조영술상 시신경유두 과형광을 보이는 레버유전시신경병증 1예

A Case of Leber Hereditary Optic Neuropathy Showing Optic Disc Hyperfluorescence

박유정 · 임현택

Yu Jeong Park, MD, Hyun Taek Lim, MD, PhD

울산대학교 의과대학 서울아산병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We report an unusual case of Leber hereditary optic neuropathy presenting with optic disc hyperfluorescence.

Case summary: A 17-year-old male with sequential painless visual loss 3 weeks apart affecting first the left and then the right eye presented to our neuro-ophthalmology clinic. His best-corrected visual acuity was counting fingers in the right eye and 0.32 in the left eye. Fundus examination showed mild optic disc edema and hyperemia in both eyes, which were worse in the right eye. Fluorescein angiography revealed dye leakage from the right optic disc in the late phase. The results of magnetic resonance imaging of the brain and spinal cord were normal, and lumbar puncture study was unremarkable. Mitochondrial DNA sequencing revealed a pathognomonic 11778 mutation for Leber hereditary optic neuropathy. His vision deteriorated to 0.03 in both eyes 6 months later, but slowly started to improve 11 months after onset. At 2 years, his corrected visual acuity was 0.2 in both eyes.

Conclusions: To our knowledge, this is the first report of optic disc hyperfluorescence in Leber hereditary optic neuropathy. This finding suggests that this mitochondrial optic neuropathy can masquerade as optic neuritis.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(1):96-101

Keywords: Fluorescein angiography, Leber hereditary optic neuropathy, Optic atrophy

레버유전시신경병증(Leber hereditary optic neuropathy, LHON)은 사립체 DNA의 돌연변이로 인해 발생하는 가장 흔한 유전성 시신경 질환 중 하나이다.¹ 영국에서 시행한 대규모 역학연구 결과 인구 100,000명당 3.22명 빈도의 유병률이 보고된 바 있다.² 사립체 DNA 염기서열 중 m.3460,

m.11778, m.14484 이 세 부위의 점돌연변이(point mutation)가 LHON 전체의 약 90%를 차지하는 대표적 원인이다.^{1,3} 10-30대의 젊은 연령에서 호발하며 한 눈의 아급성 무통성 시력저하로 시작해서 수주-수개월 후 반대 눈의 시력저하로 이어지는 것이 전형적인 발현 양상이다.^{1,4} 그 결과 거의 항상 양안성이며 급성기를 지나면 점차 시신경유두의 창백, 위축과 함몰이 발생하게 된다. 질병 초기 증상 발현 당시의 안과적 소견은 시신경유두의 경도 부종과 충혈(hyperemia), 그리고 유두주위 모세혈관확장(circumpapillary telangiectasia)이 특징적이다.⁵ 그러나 이 때의 시신경유두부종은 시신경염증이나 허혈성시신경병증 등 다른 시신경질환에서의 유두부종과 달리 가성부종(pseudoedema)으로 일컬어진다. 형광안저혈관조영술상 모세혈관의 이상을 반영하는 시신경유

■ Received: 2018. 9. 6. ■ Revised: 2018. 9. 14.

■ Accepted: 2018. 12. 20.

■ Address reprint requests to Hyun Taek Lim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Asan Medical Center,
#88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: 82-2-3010-3680, Fax: 82-2-470-6440
E-mail: htlim@amc.seoul.kr

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

© 2019 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.

두의 형광누출이 나타나지 않기 때문이다.^{5,6} 따라서 이 시신경유두 형광누출의 부재는 레버유전시신경병증의 중요한 특징이자, 다른 시신경 질환과의 감별점으로 받아들여져 왔다. 그러나 시신경유두의 미세혈관확장 소견은 결국 미세혈관의 구조적 혹은 기능적 이상(microangiopathy)을 외적으로 드러내 주는 형태적 소견이라고 할 때, 레버유전시신경병증이 중증으로 발현되는 일부의 급성 예에서는 경미하나 형광누출이 나타날 가능성도 있을 것으로 추론된다. 본 저자들은 한 눈 증상 발현 3주 후 반대 눈에 증상이 발현한 레버유전시신경병증 환자에서 시신경유두의 과형광을 관찰하여 이 증례를 문헌 검토와 함께 보고하고자 한다.

증례보고

17세 남자 고등학생이 우안의 갑작스러운 시력저하를 주소로 내원하였다. 환자는 1주 전부터 발생한 후두부 두통으로 불편하였는데 내원 2일 전부터 우안이 잘 안보이면서 점차 심해진다고 호소하였다. 안구나 안구 주변의 통증이나 불편감은 없었고 눈을 움직일 때에도 눈이 아프지는 않다고 하였다. 병력상 3주 전 비슷한 양상으로 좌안 시력이 저하되었고, 당시 지역 안과에서 시신경염으로 진단받고 3일간의 스테로이드 정맥주사와 2주간의 경구 스테로이드 치료를 받았으나 이후 유의한 시력호전이 없는 상태에서 우안 시력이 급속히 저하되었다고 호소하였다. 평소 신체 건강한 학생이었고 전신질환의 병력이나 입원치료력, 수술력, 외상력 등 특이 과거력은 없었다. 두통에 대한 아세트아미노펜 이외에 복용 중인 약은 없었으며 특기할 만한 과거 투약력도 없었다. 안과적 질환에 관한 유의한 가족력도 발견되지 않았다.

내원 당시 안과적 검사상 우안 교정시력 안전수지, 좌안 교정시력 0.32였고 굴절력은 양안 모두 -1.0디옵터의 근시였다. 동공검사상 대광반사, 조절반사 모두 정상이었고 상대구심동공운동장애 역시 없었다. 안구운동검사 및 전안부 검사상 특이 소견은 없었다. 안저검사상 우안 시신경유두 경계의 흐림 및 유두주위망막신경섬유층 부종이 관찰되었고, 좌안 시신경유두 비측에서도 망막신경섬유층의 미세한 부종을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 스펙트럼도메인 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography [OCT], Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, OH, USA) 검사에서 평균 유두주위망막신경섬유층 두께 우안 140 μ m, 좌안 121 μ m로 나타났으며, 안저 소견과 상응하는 정도의 유두주위망막신경섬유층 두께 증가를 확인하였다(Fig. 2). 험프리자동시야계(Carl Zeiss Meditec Inc.)에서는 양안 모두 중심암점 소견을 보여주었다. 형광안저혈관조영술에서 망막 이상 소

견은 없었고, 좌안 시신경유두의 정상 형광소견에 비해 우안 시신경유두로부터의 후기 과형광이 관찰되었다(Fig. 1). 시유발전위검사 결과 양안 모두 P100 파형 진폭의 뚜렷한 감소를 보여주었다(문양크기 16 \times 16, 우안 1.73 μ V, 좌안 5.30 μ V). 뇌와 척수의 MRI 영상검사상 정상 소견이었고 뇌척수액검사상에서도 특이 소견이 없었다. 말초혈액에서의 Aquaporin-4, Hu, Ri, Yo 자가항체검사 및 감염 원인 배제를 위한 혈청학적 검사상 모두 정상이었다. 사립체 DNA 염기서열분석검사를 시행하였고 m.11778G>A의 점돌연변이가 확인되었다(Fig. 3). 환자의 어머니의 혈액으로부터 시행한 직접염기서열분석상에서도 동일한 변이를 확인하였다.

환자는 레버유전시신경병증으로 진단되었으며, 코엔자임 Q10, 이데베논 등 항산화제 복용을 시작하였다. 시력은 점

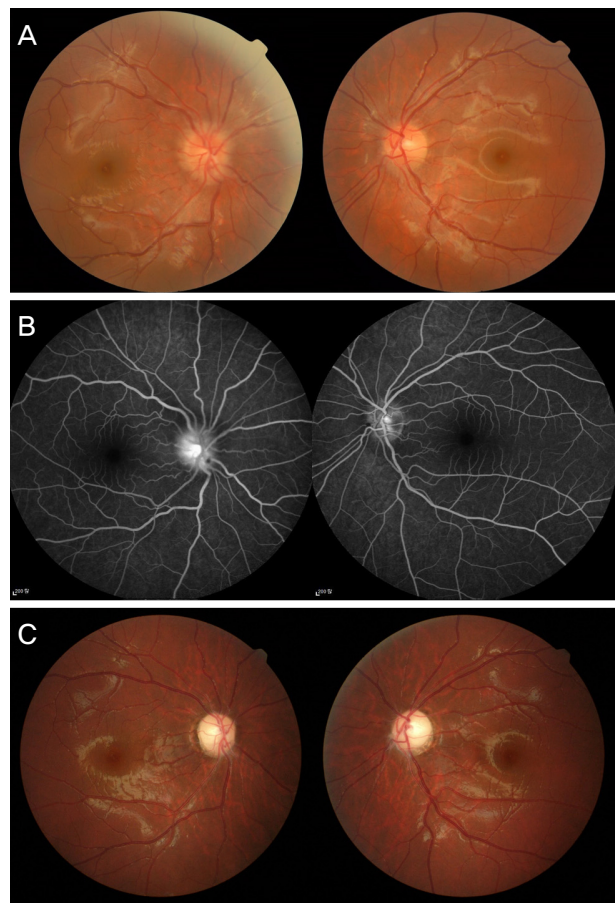


Figure 1. Serial fundus photographs and fluorescein angiography of the patient. (A) Fundus photograph of the patient taken at the initial visit showing bilateral optic disc edema, hyperemia, and peripapillary telangiectasia, which was worse in the right eye. (B) Fluorescein angiogram taken at the initial visit revealed distinct leakage from the right optic disc in the late phase (9 minutes 44 seconds) (C) Fundus photograph taken at the two years follow-up showing diffuse optic disc pallor and peripapillary retinal nerve layer defects in both eyes.

ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200 OD OS

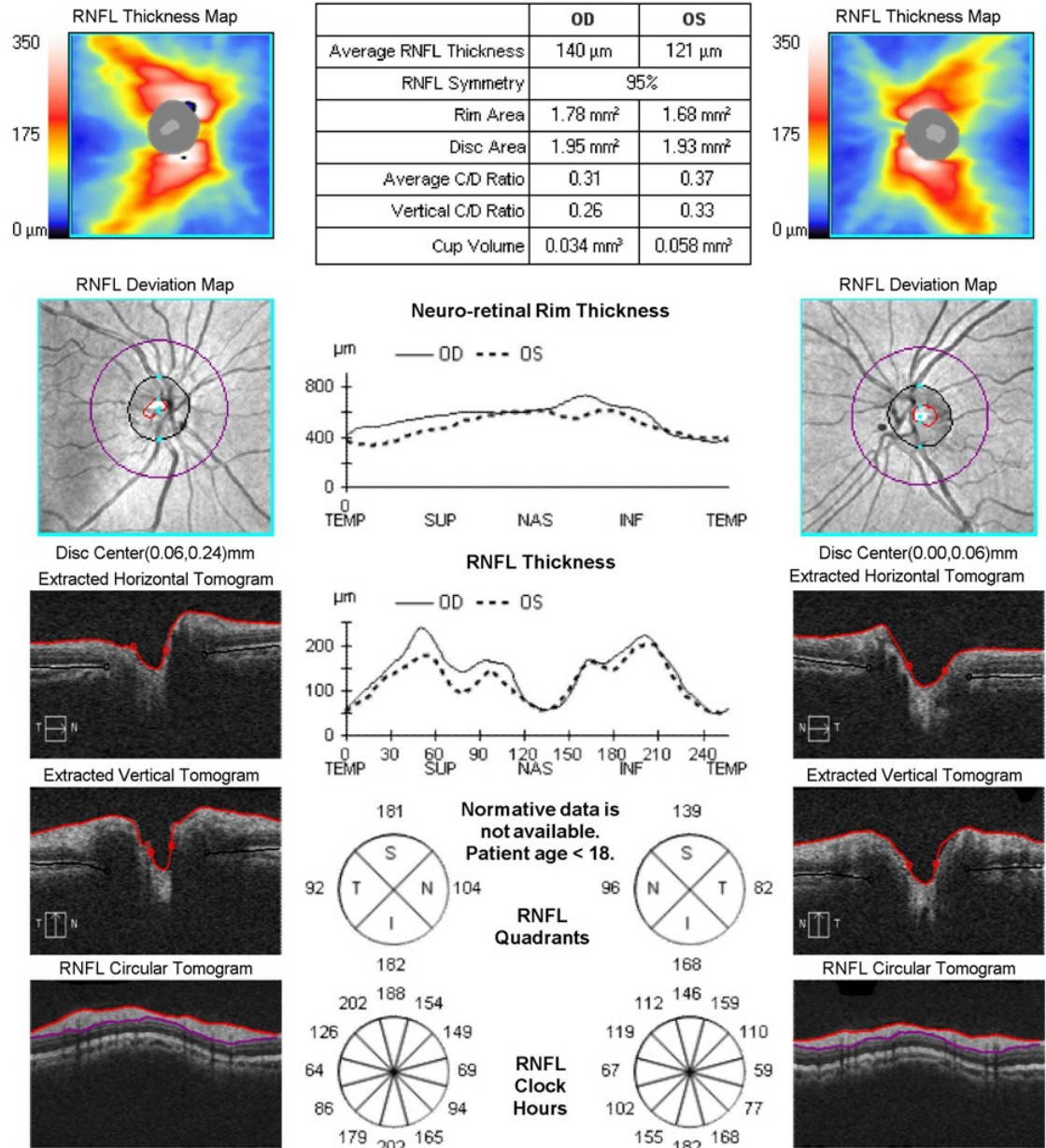


Figure 2. Spectral-domain optical coherence tomograph of the patient at the initial visit. Note that the peripapillary RNFL thickness was increased in both eyes, which corresponded to the optic disc swelling shown in fundus photographs. RNFL = retinal nerve fiber layer; ONH = optic nerve head; OU = oculus uterque; OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; C/D = cup/disc; TEMP = temporal; SUP = superior; NAS = nasal; INF = inferior; S = superior; N = nasal; I = inferior; T = temporal.

차 저하되어 6개월 후 교정시력은 양안 동일하게 0.03으로 악화되었고, 11개월 후부터 약간씩 호전되기 시작하여 질병 시작 2년 후 최대교정시력은 두 눈 모두 0.2였다. 안저 검사상 양안 대칭적 양상의 시신경위축, 전반적 유두주위 망막신경섬유층 결손을 보여주었다(Fig. 1).

고 찰

본 증례는 사립체 DNA 염기서열분석검사서 레버유전 시신경병증의 가장 흔한 1차 원인변이인 m.11778G>A이 확인되고, 두 눈의 연속적인 중심시력 저하라는 전형적인 임상 양상을 보이면서도 형광안저혈관조영술에서 한 눈의

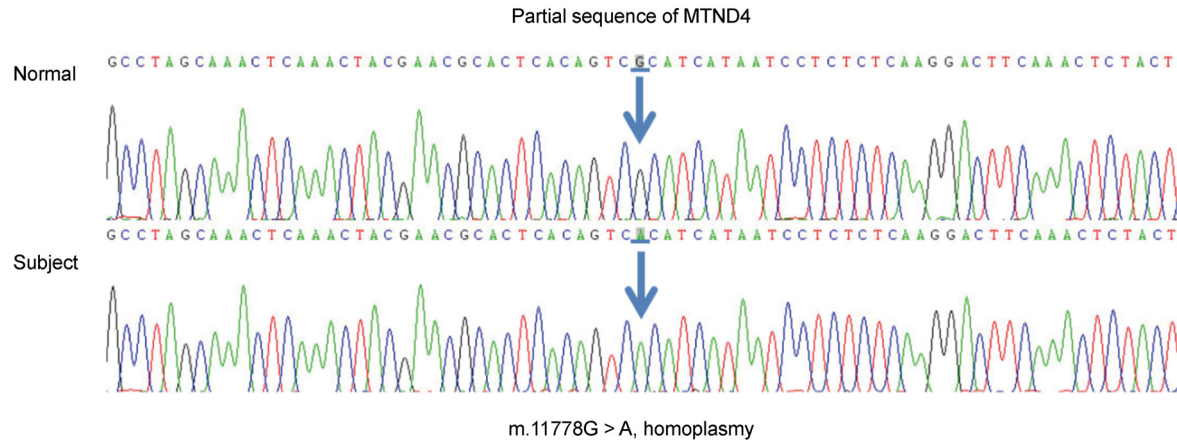


Figure 3. Mitochondrial DNA sequence chromatogram of the patient. A homoplasmcy mutation, m.11778 G > A in MTND4 gene was found. The mutation was one of the common three primary mitochondrial DNA (mtDNA) point mutations causing Leber hereditary optic neuropathy. MTND4 = mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide - hydrogen dehydrogenase subunit 4.

시신경유두 형광누출을 보인 독특한 증례이다. 시신경유두의 경미한 부종에도 불구하고 시신경 형광누출이 없다는 점은 레버유전시신경병증의 중요한 특징으로 알려져 왔다.^{5,6} 나아가 이 형광누출 부재의 소견이 바로 염증이나 허혈에 의한 시신경질환과 유전성 시신경질환을 구별하는 한 특징이라고 받아들여져 왔다.⁷ 실제로 PubMed, Embase, Cochrane library를 통한 저자들의 문헌검색 결과(2018. 08. 22. 기준), 레버유전시신경병증에서 시신경 형광누출을 보고한 논문은 찾아볼 수 없었다. 그러나 Hsu et al⁸의 증례보고에서는 시신경병증으로 의심된 28세 남자환자에서 형광안저혈관조영술상 시신경 형광염색(staining) 소견이 관찰되었고 사립체 DNA의 14484 염기변이가 발견되었다고 하였다. Hsu et al⁸은 이 증례를 통해서 시신경염증으로 의심된 경우에도 치료 반응이 전형적이지 않은 경우에는 레버유전시신경병증의 가능성을 고려하여야 한다고 언급한 바 있었다. 형광염색(staining)은 형광액이 혈관으로부터 새어나가는 것이 아니라 시간이 지나도 빠져나가지 못하고 보다 오래 해당 조직에 남아있는 현상을 지칭한다. 형광염색(staining)에서 과형광부위의 경계는 형광안저혈관조영술 전 시기를 걸쳐 일정하다는 점이 형광누출(leakage)이나 형광고임(pooling)과 다른 차이이다.⁹ Hsu et al⁸이 보고한 증례의 형광염색은 시신경의 기능적 이상에 의해 시신경유두의 조직학적 변화가 초래되어 정상 상태보다 오래 형광액이 남게 된 결과로 유추된다. Hsu et al⁸의 증례보고는 레버유전시신경병증에 의해 시신경유두의 해부학적, 조직학적 이상이 생기고, 그 결과 형광 이상이 초래될 수 있다는 점을 시사한 첫 사례로서 큰 의미가 있다고 판단된다. 이에 비해 본 저자들의 증례는 급성 질병기의 레버유전시신경병증 환자에서 시신경 형광누출을 보여주는 첫 사례보고로 의미가

있다.

레버유전시신경병증이 알려진 후 오랜 역사에도 불구하고 시신경유두주위 모세혈관확장이 생기는 원인 및 형광안저혈관조영술상 시신경 형광누출이 보이지 않는 이유에 대해서는 아직 충분히 밝혀진 바 없다. 망막신경절세포(retinal ganglion cells)의 축삭 내부에 존재하는 사립체의 기능 저하가 망막신경섬유에 혈액을 공급하는 모세혈관병증(microangiopathy)을 초래하여 안저상 모세혈관확장(telangiectasia)의 소견을 보이는 것으로 판단하지만¹⁰ 그 구체적인 병태생리기전은 알지 못하는 상태이다. 레버유전시신경병증의 증상 발생 초기에는 시신경유두의 부종과 충혈을 보이는 경우가 적지 않으며 그 부종, 충혈의 정도가 다양하다는 점은 잘 알려져 있다.⁴ 사립체 돌연변이를 보유하면서 시력저하가 나타나지 않은 무증상기(pre-symptomatic stage)에도 정도의 시신경유두부종이 발견된다는 점¹¹에서 사립체 기능 이상과 모세혈관확장과 관련성이 주목을 받고 있기도 하다. 이런 측면에서 망막신경절세포축삭에 분포한 사립체 기능 저하의 정도가 중한 경우에 급성기 시신경유두의 모세혈관확장이 보다 심하게 나타나고 이 혈관병증이 일정 역치 이상일 때 일부 예에서는 형광안저혈관조영술상 형광누출이 보일 수 있을 것으로 추론된다. 물론 형광누출의 존재 여부가 실제 레버유전시신경병증의 중증 정도와 관련이 있는지, 레버유전시신경병증이 시신경유두의 모세혈관벽의 구조와 기능에 어떤 변화를 초래하는지에 대해서는 본격적인 후속연구가 뒤따라야 할 것이다.

레버유전시신경병증에서는 사립체의 1차 원인변이 즉, m.11778, m.14484, m.3460 부위의 점돌연변이를 보유하면서도 증상이 나타나지 않는 사례 즉, 불완전침투(incomplete penetrance) 현상이 나타나기도 한다.¹² 그런 측면에서 본다

면 본 증례는 레버유전시신경병증의 원인변이를 가지고 있지만 그 변이 때문이 아니라 우연히 동반된 양안 시신경염에 의해 시력이 저하되었을 가능성도 고려해볼 수 있을 것이다. 그러나 본 증례의 환자가 보인 여러 가지 임상 양상을 종합할 때 양안 시신경염의 진단 가능성은 낮다고 판단된다. 첫째, 시력저하 당시에 안구 혹은 안구 주위의 통증이 동반되지 않았다. 대부분 시신경염에서 안구통증 특히 안구운동 시에 수반되는 통증이 나타난다. 둘째, 소아청소년기에 나타나는 양안 시신경염에서 흔히 발견되는 바이러스 전구증상(viral prodrome)이 없었다. 셋째, 역시 소아청소년기 양안 시신경염의 일반적인 시력호전 경과를 뒤따르지 않았다.¹³ 넷째, 뇌 자기공명영상검사, 뇌척수액검사, 자가향체검사를 포함한 철저한 전신검사에서 시신경염과 연관될 수 있는 다발성경화증, 시신경척수염의 임상 증거도 발견되지 않았다. 다섯째, 양안 대칭적인 시신경위축이 초래되었다. 대칭성의 시신경위축은 염증성, 허혈성, 혹은 압박성 원인보다는 유전성 혹은 대사성 원인을 시사하는 소견이다.¹⁴ 여섯째, 시신경염인 경우에 드물지 않게 나타나는 시신경염의 재발이 나타나지 않았다. 일곱째, 증상 발생 약 1년 후부터 본 환자는 부분적이지만 점진적인 두 눈의 시력호전을 보였다. 만성기의 점진적인 시력호전은 시신경염에서는 볼 수 없는 레버유전시신경병증의 전형적인 특징이다.¹

레버유전시신경병증이 발현하는 임상 양상은 매우 다양하다. 시력 소실의 정도도 다양하고 시신경유두의 초기 이환 정도도 다양하다. 본 증례에서는 상대적으로 빠른 속도의 중증 시력저하를 보이면서 동시에 시신경유두부종 및 유두주위 모세혈관확장 정도가 심했던 한 청소년 환자에서 형광안저혈관조영술상의 시신경유두 형광누출을 경험하게 되었다. 본 증례는 사립체 DNA 원인 변이가 확인된 레버유전시신경병증 환자에서 뚜렷한 과형광을 보여주는 국내 첫 보고이다. 레버유전시신경병증에서의 유두주위 모세혈관병증에 대한 본격적인 후속 연구가 기대된다.

REFERENCES

- 1) Newman NJ. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2005;140:517-23.
- 2) Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Brown DT, et al. The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *Am J Hum Genet* 2003;72:333-9.
- 3) Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988;242:1427.
- 4) Newman NJ, Lott MT, Wallace DC. The clinical characteristics of pedigrees of Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mutation. *Am J Ophthalmol* 1991;111:750-62.
- 5) Smith J, Hoyt WF, Susac JO. Ocular fundus in acute leber optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1973;90:349-54.
- 6) Riordan-Eva P, Harding AE. Leber's hereditary optic neuropathy: the clinical relevance of different mitochondrial DNA mutations. *J Med Genet* 1995;32:81-7.
- 7) Sadun AA, Salomao SR, Berezovsky A, et al. Subclinical carriers and conversions in Leber hereditary optic neuropathy: a prospective psychophysical study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:51-61.
- 8) Hsu TK, Wang AG, Yen MY, Liu JH. Leber's hereditary optic neuropathy masquerading as optic neuritis with spontaneous visual recovery. *Clin Exp Optom* 2014;97:84-6.
- 9) Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, et al. *Ryan's Retina*, 6th ed. Vol. 1. Toronto: Elsevier, 2017;19-44.
- 10) Sadun AA, Win PH, Ross-Cisneros FN, et al. Leber's hereditary optic neuropathy differentially affects smaller axons in the optic nerve. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:223-32; discussion 232-5.
- 11) Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, et al. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations. *Ophthalmology* 1996;103:504-14.
- 12) Piotrowska A, Korwin M, Bartnik E, Tońska K. Leber hereditary optic neuropathy-historical report in comparison with the current knowledge. *Gene* 2015;555:41-9.
- 13) Wan MJ, Adebola O, Benson LA, et al. Visual outcomes in pediatric optic neuritis. *Am J Ophthalmol* 2014;158:503-7.e2.
- 14) Golnik K. Nonglaucomatous optic atrophy. *Neurol Clin* 2010;28:631-40.

= 국문초록 =

형광안저혈관조영술상 시신경유두 과형광을 보이는 레버유전시신경병증 1예

목적: 레버유전시신경병증으로 진단된 환자에서 형광안저혈관조영술상 시신경유두 과형광을 발견하여 이를 보고하는 바이다.

증례요약: 17세 남자환자가 좌안 시력저하 3주 후 나타난 우안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 양안 시력저하는 점진적이었고 무통성이었다. 교정시력은 우안 안전수지, 좌안 0.32였으며, 안저검사상 양안 시신경유두의 경미한 부종과 충혈이 관찰되었고 이는 우안에 더 심하였다. 형광안저혈관조영술상 우안 시신경유두의 후기 형광누출이 확인되었다. 뇌 및 척수 자기공명영상은 정상이었으며, 요추천자검사상 이상 소견은 관찰되지 않았다. 사립체 DNA 염기서열분석검사서 m.11778 점돌연변이가 발견되었다. 양안 시력은 점차 악화되어 내원 6개월 후 두 눈 모두 0.03이었고, 11개월 후부터 약간씩 호전되어 질병 시작 2년 후 좌우안 모두 0.2의 교정시력으로 부분 호전되었다.

결론: 저자들의 조사에 의하면 본 예는 레버유전시신경병증 환자에서 시신경유두 과형광을 보인 첫 증례이다. 이러한 소견은 적어도 일부의 사립체시신경병증은 시신경유두의 소견상 마치 시신경염으로 오인될 수 있음을 시사한다.

〈대한안과학회지 2019;60(1):96-101〉

박유정 / Yu Jeong Park

울산대학교 의과대학 서울아산병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Asan Medical Center, University of
Ulsan College of Medicine

