

유전자 분석을 통하여 증명된 반성유전 어린선에서의 전부 데스메막 이영양증 2예

Two Cases of Pre-descemet Corneal Dystrophy Associated with X-linked Ichthyosis: A Case Report by Genetic Analysis

윤준명¹ · 나경선² · 김명신³ · 김현승² · 황형빈¹

Jun Myeong Yun, MD¹, Kyung Sun Na, MD, PhD², Myung Shin Kim, MD, PhD³,
Hyun Seung Kim, MD, PhD², Hyung Bin Hwang, MD, PhD¹

가톨릭대학교 의과대학 인천성모병원 안과학교실¹, 가톨릭대학교 의과대학 여의도성모병원 안과 및 시과학교실²,
가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 진단검사의학교실³

Department of Ophthalmology, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea¹, Incheon, Korea

Department of Ophthalmology and Visual Science, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea², Seoul, Korea

Department of Laboratory Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea³, Seoul, Korea

Purpose: To report the first case of steroid sulfatase (STS) gene deletion, confirmed by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analysis in identical twins with pre-Descemet corneal dystrophy associated with X-linked ichthyosis.

Case summary: 19-year old identical twin brothers with itching senses and hereditary thick scaly skin of the extremity and trunk visited our dermatologic clinic. Upon visiting, an ophthalmologic consultation with anterior segment examination showed diffuse punctate corneal opacities in the pre-Descemet layer. On MLPA analysis of the identical twin brothers, a definitive diagnosis of X-linked ichthyosis was made by identifying STS gene deletion.

Conclusions: Identification of the deletion and mutation of the involved gene using gene analysis can provide insight to diagnosis and clinical characteristics of X-linked ichthyosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(8):993-997

Keywords: Cornea, Steroid sulfatase gene, X-linked ichthyosis

반성 유전성 어린선(X-linked ichthyosis)은 피부에 물고기 비늘양의 두꺼운 인설, 색소 침착을 특징으로 하는 유전성 질환으로 보통 출생 1년 이내부터 피부 증상이 발현되

며, 피부 병변은 몸통 및 사지의 굴곡 · 신전부와 두피 및 경부에 주로 나타난다.¹⁻³ 동반 가능한 안과적 소견으로는 눈꺼풀의 인설, 수정체 혼탁, 각막혼탁 및 망막 주변부로의 색소침착 등이 나타날 수 있으나, 각막의 변화가 대표적인 소견이다. 불균일한 각막 상피, 상피하 혹은 전부 각막 기질의 혼탁과 후부 각막 기질의 혼탁과 같이 각막 모든 층에서의 이상 소견 발현이 가능하다.^{4,6} 발생 원인으로는 Xp22.31의 단원에 위치한 steroid sulfatase (STS) 유전자에서 발현되는 steroid sulfatase 효소의 결핍이 원인으로 알려져 있으며, 드물게 STS 유전자의 점상 돌연변이(point mutation)가 보고되었지만, 약 90%의 환자에서는 STS 유전자의 결실(deletion)이 원인으로 일부 환자에서는 인접한 유전자를 포

■ Received: 2017. 5. 2. ■ Revised: 2017. 6. 19.

■ Accepted: 2017. 7. 24.

■ Address reprint requests to **Hyung Bin Hwang, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, The Catholic University of
Korea Incheon St. Mary's Hospital, #56 Dongsu-ro,
Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea
Tel: 82-32-280-5110, Fax: 82-32-280-5118
E-mail: leoanzel@catholic.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.

함한 큰 결실이 관찰된다.^{7,8} 이와 같은 유전적 요인에 의해 여성 보인자를 통하여 대체로 남성에서 나타나고 발생 빈도는 남성 1,500–2,000명당 1명꼴로 발생한다고 보고되고 있다.⁹ 국내에서는 반성 유전성 어린선에 대하여 Jeong et al¹⁰이 12세 남자 환자 1예의 임상 소견에 대해 보고한 바 있으나, 일란성 쌍둥이 환자에서 STS 유전자 검사를 통해 확인된 반성 유전성 어린선은 현재까지 국내에 보고된 증례가 없었다. 유전자 검사 중, 기존의 다른 검사에 비해 비교적 검사 방법이 간단하면서도 유전자의 결손, 중복 및 여성 보인자의 진단이 가능한 Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)를 이용하여 STS 유전자의 결실을 확인 후 진단된 일란성 쌍둥이 형제의 반성 유전성 어린선 2예를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례보고

일란성 쌍둥이의 19세 남자 형제가 출생 후부터 진행하

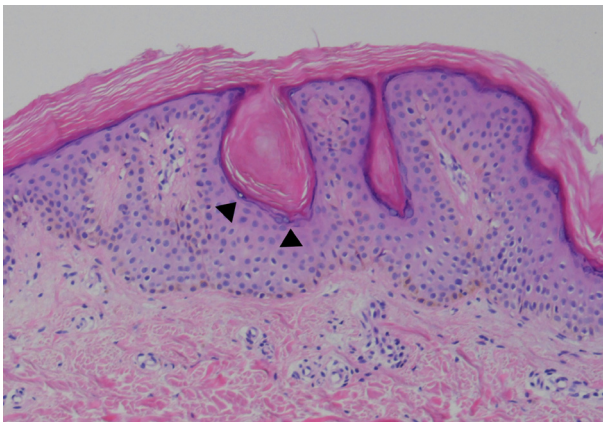


Figure 1. Histopathological picture of patient's skin. The black arrowheads indicate hyperkeratosis (Hematoxylin-eosin stain; original magnification: $\times 100$).

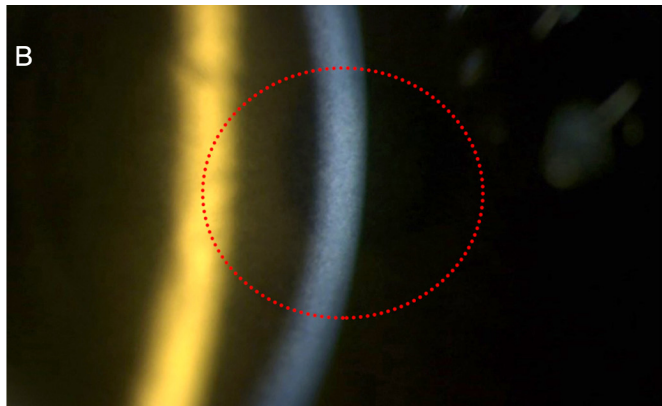
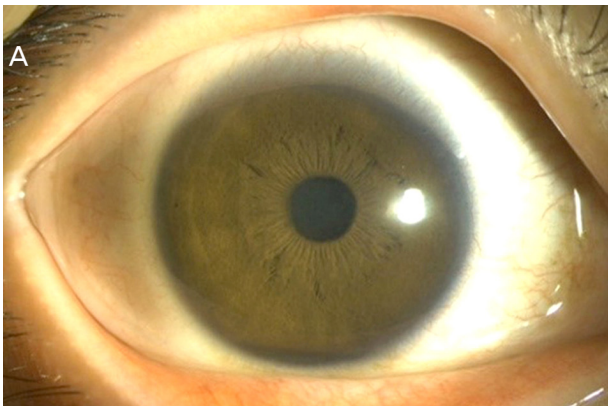


Figure 2. Slit-lamp microscopic photograph of affected patient. (A) Slit-lamp photograph of the cornea in diffuse illumination show no definite corneal lesion. (B) Slit-lamp photograph in slit illumination show diffuse small punctate opacities (red dot line circle) observed in stroma and anterior to Descemet's membrane.

는 사지 및 체간 피부의 두꺼운 인설과 가려움증을 주소로 본원 피부과에 먼저 내원하였다. 형제 모두에게서 특이한 과거 병력은 관찰되지 않았으며, 가족력상 유전질환 및 그들의 부모에게서 유사한 피부 이상소견은 관찰되지 않았다. 피부소견 이외의 이학적 검사 및 신경학적 검사상 이상소견은 관찰되지 않았고, 형제의 체간 피부에서 시행한 조직 검사상에서는 과각질화(hyperkeratosis) 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 반성 유전성 어린선 의심하에 본원 피부과로부터 의뢰되어 시행한 안과 검사 소견으로는, 쌍둥이 형제 중 형과 동생 모두 우안 최대 교정시력 0.9, 좌안 최대 교정시력 0.9로 확인되어 교정시력의 저하 소견은 관찰되지 않았고, 세극등 현미경상 형제 모두에게서 각결막 표면의 이상소견은 없었으나 각막 데스메막 앞쪽까지의 기질층에 밀가루를 흩뿌려 놓은 듯한 점상의 회백색 기질 혼탁을 관찰할 수 있었고, 주변부 각막은 비교적 깨끗한 상태였다(Fig. 2). 경면 현미경을 통한 각막내피 검사상에서는 쌍둥이 형제 중 형의 경우 우안의 각막내피 수는 2,519 cells/mm², 좌안은 2,558 cells/mm²였고, 동생의 경우 우안의 각막내피 수는 2,817 cells/mm², 좌안은 2,924 cells/mm²로 각막 내피세포 수의 감소 소견이 관찰되지 않았고, 형태학적인 이상소견 역시 확인되지 않았다(Fig. 3). 안저 검사에서는 형제 모두에게서 이상소견이 확인되지 않았다.

형제 2명에서 유전 질환이 강력히 의심되어 유전자 검사를 진행하였고 그 방법은 다음과 같았다. 유전자 분석을 위한 혈액 샘플 확보 전 환자 모두에서 검사 진행에 관련된 동의(informed consent)를 구하였다. 쌍둥이 형제 모두에서 말초혈액의 백혈구에서 DNA를 분리한 후 P160-C1 STS probemix (MRC Holland, Amsterdam, Netherlands)를 사용하여 STS 유전자에 대해 MLPA 방법으로 중합효소연쇄반응을 시행하였고, 증폭 산물(amplification product)은 GeneAmp

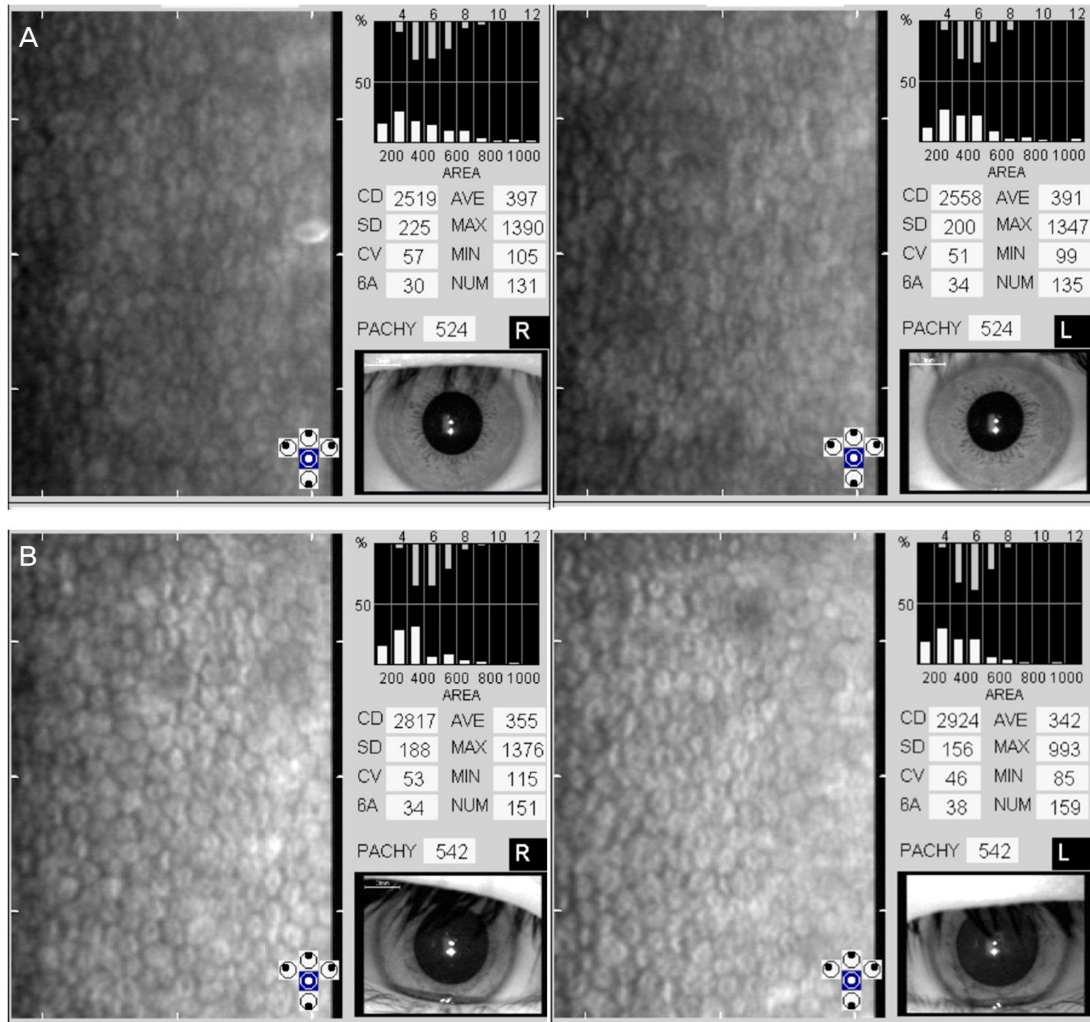


Figure 3. All of specular microscopy show normal endothelial cell density and morphology. (A) Twin older brother. (B) Twin younger brother. CD = cell density; SD = standard deviation; CV = coefficient of variation; 6A = percentage of hexagonal cell; AVE = average cell area; MAX = maximum cell area; MIN = minimum cell area; R = right; L = left.

PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster city, CA, USA)을 이용하여 분리하였다. MLPA 결과는 Gene-Marker (version 1.70, Softgenetics, State college, PA, USA)로 분석하였다. 그 결과 쌍둥이 형제의 형과 동생 모두에게서 STS 유전자 대부분의 엑손(exon)에서 결실이 관찰되었고, 인접한 HDHD1A 유전자 upstream 부위의 결실이 관찰되었으나, 다른 인접한 유전자(KAL1, GPR143, NLGN4X)의 일부 엑손에서는 결실이 관찰되지 않았다(Fig. 4). 쌍둥이 형제의 임상소견 및 STS 유전자에 대한 MLPA 분석 결과 STS 유전자의 결실이 관찰되어 반성 유전성 어린선으로 진단할 수 있었다.

고 찰

어린선의 발생기전으로는 STS 유전자에서 발현되는 ste-

roid sulfatase 효소의 결핍으로 설명하고 있으며, 그로 인하여 steroid sulfatase 효소의 활성도가 감소함에 따라, 정상인 대비 높은 수준의 cholesterol sulfate 축적을 일으켜 피부과적으로는 각질층의 반부착반(hemidesmosome)의 단백질 분해를 방해하여 과각질화증을 일으키는 것으로 설명하고 있다.¹¹ 동반되는 각막 혼탁의 경우, 환자 남성의 경우 50%, 보인자 여성의 경우 25% 가량의 빈도로 보고되고 있으며 발생기전으로는 국소적인 cholesterol sulfate 축적으로 발생하는 것으로, 이에 대해 Kempster 등은 병변이 있는 각막을 전자현미경으로 관찰 시 고전자 밀도의 다층 판상 구조를 갖는 다형성 물질이 후부 각막 기질에 확인되어 lecithin cholesterol acyltransferase 결함이 있을 때 전자 현미경으로 확인되는 소견과 유사한 점에서 cholesterol sulfate의 침착물임을 시사하는 소견임을 보고한 바 있다.^{6,12} 하지만 일부에서는 cholesterol sulfate 수치의 상승으로 인한 각

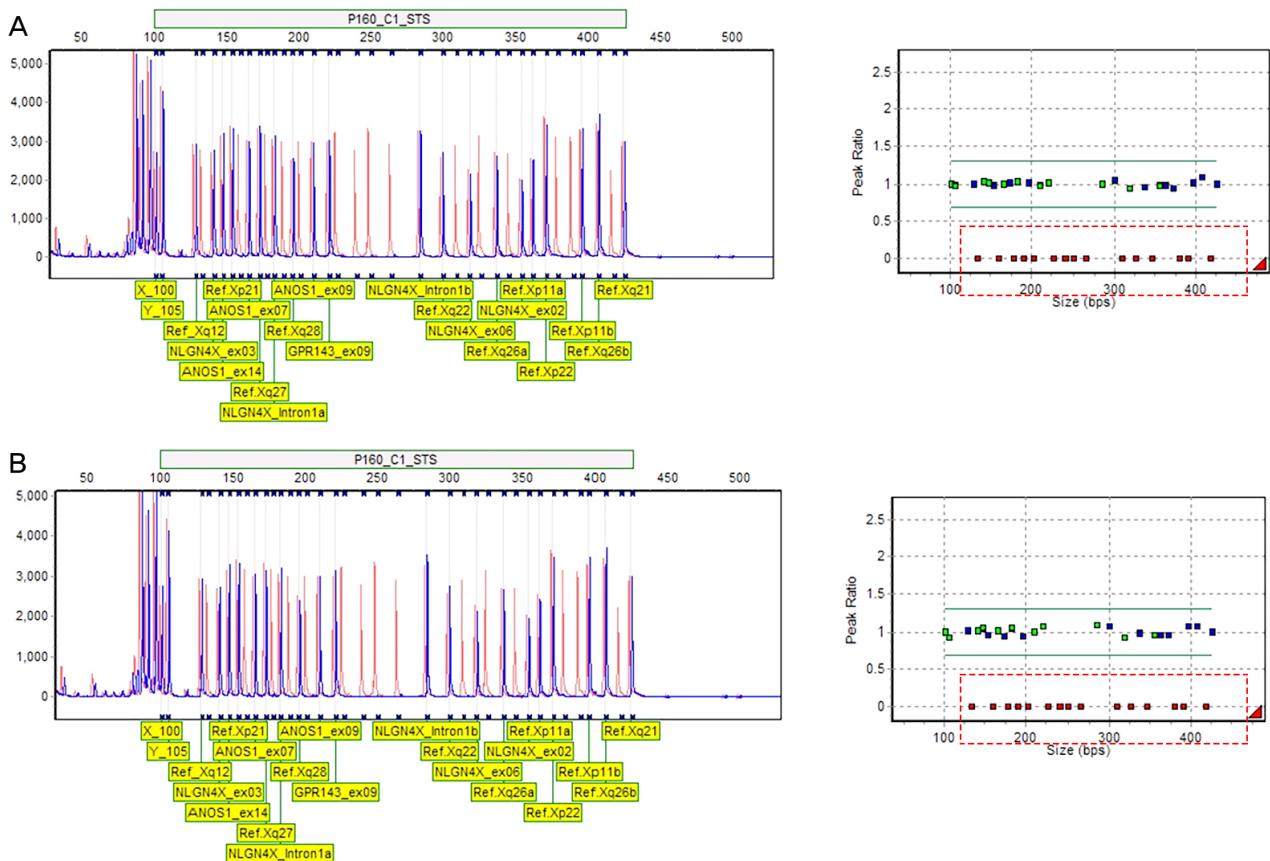


Figure 4. The Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) analysis of patient. (A) Twin older brother, and (B) Twin younger brother. Left graph (blue graph-patient, red graph-normal control) and right scatter plot (in dot line box) of each case show deletion of STS from exon 1 to exon 10 except exon 3 and contiguous HDHD1A upstream deletion. STS, steroid sulfatase.

막기질 내의 이차적인 구조 및 생리적인 변화 가능성을 보고하고 있어, 반성 유전성에서 관찰되는 어린선 각막 혼탁의 정확한 발생 기전은 아직 명확하지 않다.¹²

반성 유전성 어린선의 안과적 예후는 불량하지 않은 것으로 알려져 있으며, 기질의 혼탁은 나이가 증가함에 따라 증가하는 경향이 있으나 시력 저하는 드물고, 간혹 상피층의 이상이 동반될 수 있으나, 각막 미란 발생은 흔치 않다고 알려져 있다.^{13,14}

반성 유전성 어린선은 본 증례에서 소개된 피부 및 안과적 소견 외에도 남성의 경우 잠복고환(cryptorchidism)과 같은 비뇨기과적 문제가 동반 가능하며, 여성의 경우 난산의 위험성이 있어 이에 대한 산부인과 문제에 대한 주의 역시 필요로 한다. 그 외에도 연골이형성증(chondrodysplasia)이나 정신지체 및 경련성 마비와 같은 신경과적 문제 역시 동반될 수 있다.¹⁵ STS 유전자의 결실이 발생할 때, 인접한 다른 유전자에도 영향이 있을 경우 Kallmann syndrome과 Conradi syndrome과 같은 유전적 이상 증후군을 동반하는 경우도 있다. 따라서, 시력을 위협하는 안과적 소견이 비록 없다 할지라도 본 증례와 같은 임상적 소견으로 환자가 내

원하였을 경우, 전신적인 이환 가능성을 고려해 이에 대한 평가가 철저히 이루어져야 할 것이다. 본 증례에서는 상기 증후군을 비롯 다른 전신적인 이환을 의심할 만한 임상적 소견이 관찰되지 않았고 더불어 검사상 인접한 유전자들의 결실 소견 역시 확인되지 않았다.¹⁵

본 증례와 같은 유전자의 결실의 경우, 기존 DNA의 양적인 차이를 확인 가능한 정량 실시간 중합효소연쇄반응(quantitative real-time polymerase chain reaction)이나 제한 효소의 절단 부위 차이를 이용한 계층 Southern blotting 분석을 이용할 수 있으나, 정량 실시간 중합효소연쇄반응의 경우 수차례에 걸친 실험자료를 토대로 양적인 차이를 계산하여야 하며, 민간점 이외의 엑손에 대한 검출에는 한계가 있는 단점이 있고 Southern blotting 분석은 많은 양의 DNA를 필요로 하며, 시간과 노력이 많이 소요되는 단점이 있다. 이에 반해, 유전자 검사 중 본 증례에 이용된 MLPA는 탐침자(probe)를 표적 유전자에 교잡 및 결찰시킨 후 그 산물을 중합효소연쇄반응으로 증폭시킴으로써 표적 유전자의 존재여부 혹은 농도를 확인할 수 있는 방법으로 비록 탐침자의 염기서열에 해당하는 주형 DNA 내에 single nucleo-

tide polymorphism (SNP)이 존재할 경우, 위양성의 결과를 나타낼 수 있고, 수차례의 대조군 검사가 함께 진행되어야 하는 한계는 있으나, 빠른 시간 내 유전자의 결실 및 중복을 효율적으로 확인할 수 있는 장점이 있다.^{16,17}

기존의 임상양상을 통해 확인된 증례 이외에도 MLPA 검사를 통해 STS 유전자 결실이 확인된 본 증례와 같이 어린선 질환에서 특정 유전자의 결실 크기 및 변이의 유무를 확인하는 것은, 발현 형질과 연관된 포괄적인 임상적 특징을 이해하는 데 유의한 시각을 제시해 줄 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Wells RS, Kerr CB. Genetic classification of ichthyosis. Arch Dermatol 1965;92:1-6.
- 2) Wells RS, Kerr CB. Clinical features of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population. Br Med J 1966; 1:947-50.
- 3) Bale SJ, Doyle SZ. The genetics of ichthyosis: a primer for epidemiologists. J Invest Dermatol 1994;102:49S-50S.
- 4) Casaroli Marano RP, Ortiz Stradtmann MA, Uxo M, Iglesias E. Ocular findings associated with congenital X-linked ichthyosis. Ann Ophthalmol 1991;23:167-72.
- 5) Haritoglou C, Ugele B, Kenyon KR, Kampik A. Corneal manifestations of X-linked ichthyosis in two brothers. Cornea 2000;19: 861-3.
- 6) Kempster RC, Hirst LW, de la Cruz Z, Green WR. Clinicopathologic study of the cornea in X-linked ichthyosis. Arch Ophthalmol 1997; 115:409-15.
- 7) Hernández-Martín A, González-Sarmiento R, De Unamuno P. X-linked ichthyosis: an update. Br J Dermatol 1999;141:617-27.
- 8) Reed MJ, Purohit A, Woo LW, et al. Steroid sulfatase: molecular biology, regulation, and inhibition. Endocr Rev 2005;26:171-202.
- 9) Hung C, Ayabe RI, Wang C, et al. Pre-descemet corneal dystrophy and X-linked ichthyosis associated with deletion of Xp22.31 containing the STS gene. Cornea 2013;32:1283-7.
- 10) Jeong CK, Hong JS, Lee TH, Lee HY. A case of corneal opacity in X-linked ichthyosis patient. J Korean Ophthalmol Soc 1996;37: 1085-9.
- 11) Lykkesfeldt G, Hoyer H, Jbsen HH, Bandrup F. Steroid sulfatase deficiency disease. Clin Genet 1985;28:231-7.
- 12) Sever RJ, Frost P, Weinstein G. Eye changes in ichthyosis. JAMA 1968;206:2283-6.
- 13) Macsai MS, Doshi H. Clinical pathologic correlation of superficial corneal opacities in X-linked ichthyosis. Am J ophthalmol 1994; 118:477-84.
- 14) Costagliola C, Fabbrocini G, Illiano GM, et al. Ocular findings in X-linked ichthyosis: a survey on 38 cases. Ophthalmologica 1991; 202:152-5.
- 15) Fernandes NF, Janniger CK, Schwartz RA. X-linked ichthyosis: an oculocutaneous genodermatosis. J Am Acad Dermatol 2010;62: 480-5.
- 16) Schwartz M, Dunø M. Improved molecular diagnosis of dystrophin gene mutations using the multiplex ligation-dependent probe amplification method. Genet Test 2004;8:361-7.
- 17) Kim GH, Lee BH, Yoo HW. MLPA application in genetic testing. J Genet Med 2009;6:146-54.

= 국문초록 =

유전자 분석을 통하여 증명된 반성유전 어린선에서의 전부 데스메막 이영양증 2예

목적: Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)을 이용하여 steroid sulfatase (STS) 유전자의 결실을 확인한 후 증명된 일란성 쌍둥이 형제의 반성유전 어린선에서의 전부 데스메막 이영양증 증례는 국내에 보고된 바가 없어 이에 대한 임상 소견 및 진단에 대해 보고하고자 한다.

증례요약: 일란성 쌍둥이의 19세 남자 형제가 출생 후부터 진행되는 사지 및 체간 피부의 두꺼운 인설과 가려움증을 주소로 본원 피부과에 내원하여, 안과 협진하 진행한 검사상 양안의 전부 데스메막 기질층에 전반적인 점상의 혼탁이 존재하였다. 이를 바탕으로 시행한 쌍둥이 형제의 MLPA 검사상, STS 유전자의 결실이 확인되어 반성 유전성 어린선으로 확인할 수 있었다.

결론: 유전자 검사를 통하여 관련 유전자의 결실 및 변이의 유무를 확인하는 것은 반성 유전성 어린선의 진단과 임상적 특징을 이해하는 데에 도움을 줄 것으로 생각된다.

〈대한안과학회지 2017;58(8):993-997〉