

망막 이상을 보이는 주버트 증후군 1예

A Case of Joubert Syndrome Accompanied with Retinal Abnormality

박정열 · 김성일 · 전혜신 · 최희영

Jung Yul Park, MD, Sung Il Kim, MD, Hye Shin Jeon, MD, Hee Young Choi, MD, PhD

부산대학교 의학전문대학원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Joubert syndrome is a rare disorder which affects the cerebellum and the brain stem. Herein, we report a case of Joubert syndrome accompanied with retinal abnormality.

Case summary: A 9-year-old female visited our hospital with chief complaints of low vision in both eyes, nystagmus, and lack of gaze movement. The best-corrected visual acuity in her right eye was 20/80 and in the left 20/80 and heterotropia was not observed. She appeared to have incomplete total color blindness on the color vision test. The anterior segment test showed no abnormal findings other than diffuse pigmentation and degeneration of the peripheral retina, vascular attenuation, and pale optic disc in both eyes on fundus examination. The patient showed overall developmental delay and decreased muscle tension, but genetic and congenital metabolic disease tests were normal. The molar tooth sign of the midbrain, defect in the lower part of the cerebellum and dilatation of the fourth ventricle were observed on magnetic resonance imaging.

Conclusions: Appropriate evaluation of retinitis pigmentosa and visual function should be performed in Joubert syndrome patients.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(8):1304-1309

Key Words: Joubert syndrome, Molar tooth sign, Retinal abnormality, Retinitis pigmentosa, Staphyloma

주버트 증후군은 드문 상염색체 열성 질환으로 임상적으로 진단되고 방사선학적으로 확진한다.^{1,2} 1969년 Marie Joubert에 의해 처음 기술되었으며, 소뇌와 뇌간을 주로 침범하는 매우 드문 질환이다.¹ 그 이후 전 세계적으로 약 200 증례 정도의 주버트 증후군이 보고되었다.³

주버트 증후군은 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 특징적인 대구치 징후(Molar tooth sign)와 함께 일과성 과호흡, 이상 안운동, 운동실조, 발달지연 등을

특징으로 한다.^{1,2,4} 대구치 징후란 소뇌충부의 형성부전과 깊이가 깊어진 각간와, 수평방향으로 길게 늘어지고 두꺼워진 상소뇌각에 의해 자기공명영상의 횡단면에서 보여지는 형태를 일컫는 말이다. 주버트 증후군의 안구운동이상은 안진, 사시, 안운동실조증 등 다양한 형태로 나타나며^{2,4} 망막색소변성증, 맥락막망막 결손, 황반주변부 시야결손, 황색반 안저, 레베르 선천흑암시 등의 망막 이상 역시 드물게 동반될 수 있다고 보고되었다.⁵⁻¹³

주버트 증후군은 전 세계적으로 소수의 증례들만이 보고되었으며 더욱이 망막 이상을 동반한 주버트 증후군 환자의 증례는 국내에 아직 보고된 바 없다. 또한 주버트 증후군 환자의 안저 소견과 안구광학단층촬영 소견은 국내에 알려진 바 없다. 이에 저자들은 망막색소변성증의 망막 이상을 보이는 주버트 증후군으로 진단된 한 여아에 대해 증례보고를 하고자 한다.

■ Received: 2014. 11. 28. ■ Revised: 2015. 4. 16.

■ Accepted: 2015. 6. 25.

■ Address reprint requests to Hee Young Choi, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Pusan National University
Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea
Tel: 82-51-240-7324, Fax: 82-51-242-7341
E-mail: hychoi@pusan.ac.kr

© 2015 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.

증례보고

9세 여아가 양안 저시력과 안진, 주시 장애를 주소로 내원하였다. 2004년 타 병원에서 시행한 유전자 검사 및 선천 대사질환검사상 특이소견이 없었던 환아로 2005년 본원 소아과에서 시행한 발달검사상 전반적 발달지연과 근긴장도 저하를 보이며 운동, 언어 및 인지부분의 심한 장애를 보인 병력이 있었다. 내원 시 최대교정시력 우안 20/80, 좌안 20/80이었으며 조절마비굴절검사상 경도의 근시 및 도난시가 관찰되었다. 양안 모두 주시는 불완전했고 눈 떨림이 동반되어 있었다. 사시는 관찰되지 않았으나 근거리에서 시행한 티트무스 검사상 200초의 불량한 입체시를 보였으며 워트-4등 검사상 근거리와 원거리에서 양안 모두

융합을 시키지 못하며 불량한 융합력을 보였다. 색상 검사상 양안 전색약을 보였다.

전안부 검사는 이상소견을 보이지 않았으나 안저 검사상 양안 주변부 망막의 미만성 색소침착 및 맥락망막 색소변성, 망막 세동맥의 세약, 시신경 유두의 상대적 창백이 관찰되었으며 유전성 망막변성 질환의 감별을 위해 시행한 어머니의 안저검사는 정상소견을 보였다(Fig. 1). 빛간섭단층촬영(Spectral domain optical coherence tomography [SD-OCT], Heidelberg engineering, Heidelberg, Germany)에서 양안 후극부의 포도종, 광수용체의 내절과 외절을 포함한 전반적인 소실을 확인할 수 있었고 Swedish Interactive Threshold algorithm-FAST (SITA-Fast, Humphrey Field Analyzer, Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, CA, USA)를 이용한 시야검사

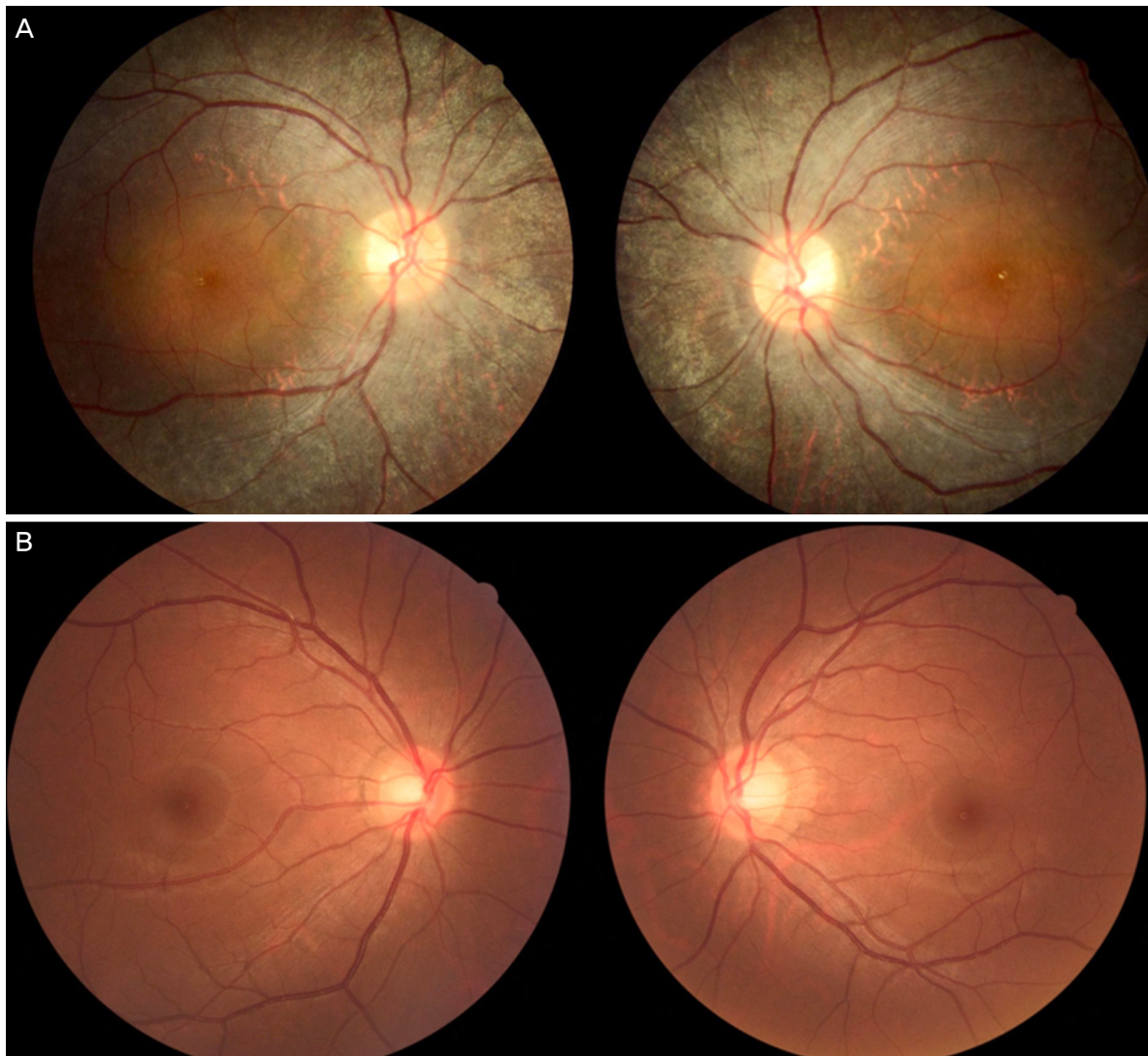


Figure 1. (A) Fundus photographs of patient eye. Both eyes show mottling appearance of the retinal pigment epithelium with bony-spicule pigmentation. Waxy pallor optic nerve head and mild attenuation of the retinal arterioles are observed. (B) Fundus photographs of the patients mother's eye. No abnormal findings are observed.



Figure 2. Optical coherence tomography findings (horizontal scans) of case (A, B). Both images show loss of photoreceptor (defect in inner and outer segment junction layer) layer on the fovea. Posterior staphyloma is also observed on the fovea.

에서 전 시야결손에 가까운 모습을 보였다(Fig. 2, 3).

뇌 자기공명영상 촬영에서 중뇌의 대구치 징후(molar tooth sign) 및 소뇌 하층부의 결손, 제4 뇌실의 확장소견, 상소뇌 각이 두꺼워지고 평행하게 배열된 모습을 보였다. 뇌량이나 대뇌에는 이상소견이 관찰되지 않았다(Fig. 4).

환자는 임상소견, 안구광학단층촬영, 안저검사 및 뇌 자기공명영상 소견 등을 바탕으로 망막색소변성증과 후극부의 포도종을 동반한 주버트 증후군으로 진단되었다.

고 찰

주버트 증후군은 발생률이 1/80,000-1/100,000인 매우 드문 상염색체 열성 유전 질환이다.¹⁴ 소아 신경과 의사인 Joubert et al¹에 의해 1969년 캐나다의 몬트리올에서 처음 보고되었으며, 프랑스계 캐나다인 가족의 세 남자아이와 한 여자아이 4남매에 대한 보고였다. 이들 모두는 소뇌 층부의 무형성을 특징으로 하고 있었다.^{15,16}

1992년 Saraiva and Baraitser⁷는 1992년에 여러 가지 보고들을 바탕으로 주버트 증후군은 소뇌 층부의 저형성, 근

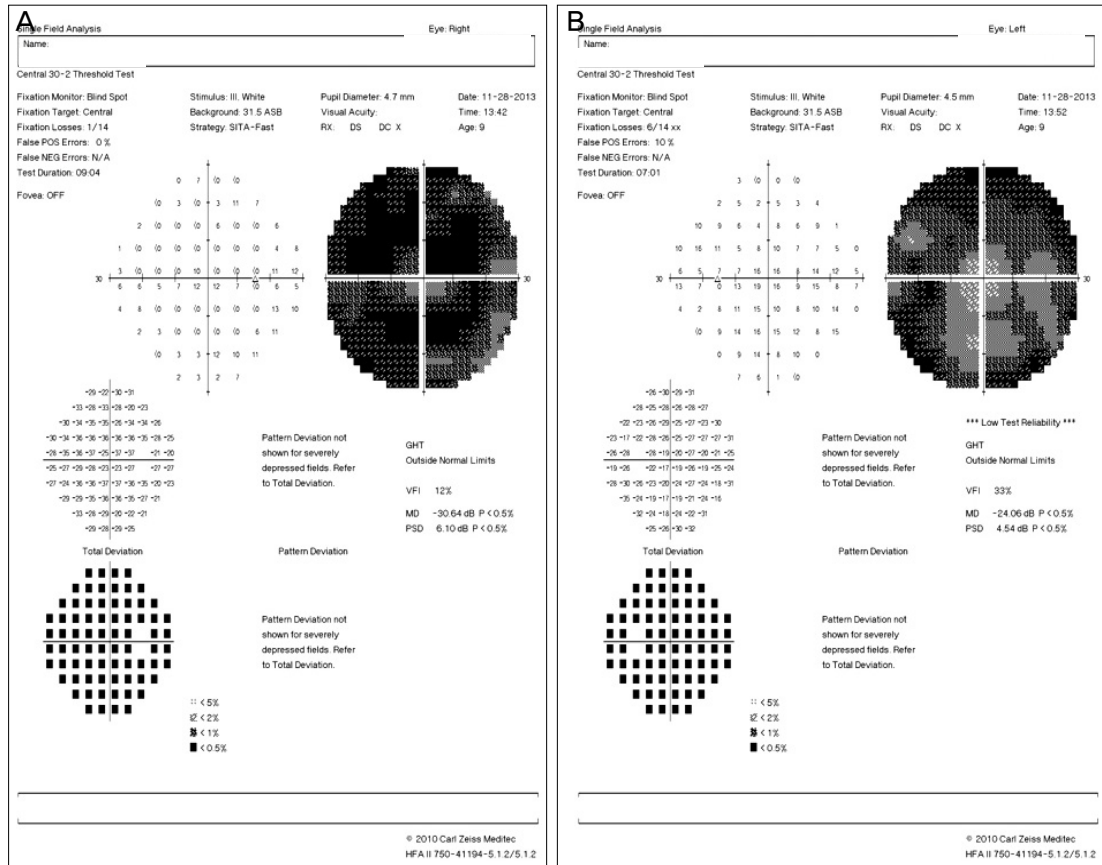


Figure 3. (A, B) Humphrey visual field test (SITA-Fast) showing nearly total visual field defect on both eyes. The visual field test result of the left eye shows some fixation losses and low test reliability due to the patient poor cooperation. SITA-Fast = Swedish Interactive Threshold algorithm-Fast; POS = positive; NEG = negative; N/A = not available; ASB = apostilb; RX = prescription; DS = Dioptres sphere; DC = Dioptres cylinder; GHT = glaucoma hemifield test; VFI = visual field index; MD = mean deviation; PSD = pattern standard deviation.

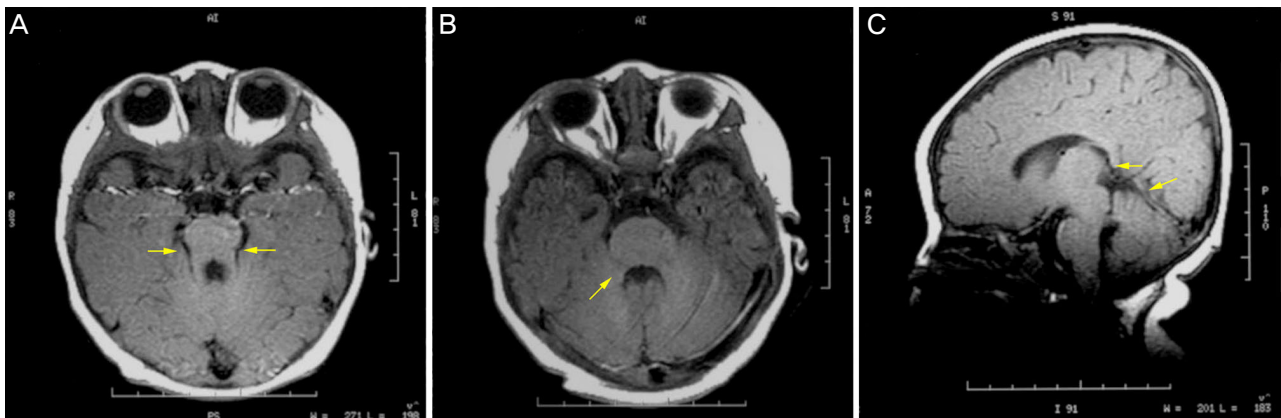


Figure 4. Cranial magnetic resonance imaging shows (A) 'molar tooth sign' and elongated superior cerebellar peduncles (yellow arrows) which are classic finding of Joubert syndrome. (B) bat-wing morphology of 4th ventricle (yellow arrow) and (C) thickened superior cerebellar peduncle (upper yellow arrow) and cerebellar vermis hypoplasia (lower yellow arrow) are also observed.

긴장도의 저하, 전반적인 발달지연, 그리고 특징적인 호흡 패턴이나 이상 안구 운동 중 한 개를 포함하도록 하는 진단 기준을 제시하였다. 이상호흡패턴은 일과성의 무호흡과 과

호흡이 반복적으로 신생아 시기에 나타나는 것이며 나이가 들어감에 따라 호전되고 소뇌 층부의 형성 부전과 연관된 전형적인 증상일 것이라고 생각했다.¹⁵⁻¹⁷ 일차 눈 위치에서

안구진탕 또한 종종 관찰되며 수평사시 또한 드물지 않으나^{8,9} 본 증례의 경우 사시는 관찰되지 않았다.

주버트 증후군은 표현형에 따라 6개의 아형으로 분류되는데 순수한 주버트 증후군, 안구의 결함이 있는 주버트 증후군, 신장의 결함이 있는 주버트 증후군, 안구와 신장의 결함이 동반된 주버트 증후군, 간의 손상이 있는 주버트 증후군, 입과 얼굴, 사지의 손상이 있는 주버트 증후군이다.¹⁸ 본 증례의 경우 안구의 결함이 동반된 주버트 증후군으로 분류할 수 있다. 또한 주버트 증후군은 망막변성의 유무에 따라 다시 두 가지로 분류될 수 있는데 망막변성은 대부분 광수용체 세포의 진행성 퇴행으로 인한 형태가 대부분이다.⁷ 종류로는 막막색소변성, 황반분리증, 시신경유두 드루젠, 황색반안저, 맥락막망막 결손 등이 있다. 망막의 변성을 가진 환자에서는 다발성 신 낭종 질환을 보이는 경우가 많으며 생존율 또한 낮아진다.

이중 막막색소변성은 광수용체의 진행성 기능장애로 양안을 모두 침범하며 주변 시야 손상이 진행되고, 환자는 야맹을 호소하는 것을 특징으로 하는 질환이다. 안저검사에서 보이는 검은 뿔조각모양의 검은 색소성 변화는 이 질환의 특징적 소견이며 전기생리검사와 시야검사상 광수용체의 진행성 소실이 보일 때 진단을 한다. 대부분 망막의 변성에 의한 안과적 증상을 보이나 간혹 전신적인 질환을 동반하기도 한다.¹⁹⁻²¹

최근 주버트 증후군의 원인이 될 것이라 생각되는 유전자들이 세포 이하 기관인 일차섬모의 위치 단백을 인코딩하고 있다는 사실이 밝혀졌다.¹⁴ 일차섬모는 유동성이 없는 몸의 모든 세포 근처에서 발견되며 특히 광수용체의 내절/외절을 연결하는 얇은 구조로 되어 있는 연결섬모도 포함된다

저자들이 보고하는 환자의 경우 안저검사상 양안의 주변부 망막에 검은 뿔조각모양의 미만성 색소변성 및 침착, 주시 장애를 보여 임상적으로 막막색소변성이라고 진단하였다. 전시아결손에 가까운 결과를 보인 시야검사의 경우 협조가 어려운 소아환자에서 SITA-FAST를 통해 측정한 시야검사라는 데 한계가 있으며 수회의 측정에도 낮은 신뢰도와 높은 주시 상실률을 보였다. 하지만 빛간섭단층촬영에서 보인 후극부 포도종과 황반부 광수용체 내절과 외절의 전반적인 상실은 시야검사에서 나타난 전시아결손 소견과 밀접한 연관성을 보여준다.

이번 증례의 경우 막막색소변성과 후극부의 포도종 그리고 황반부 광수용체의 소실이 동반된 주버트 증후군으로 국내에서 발견된 첫 보고이다. 아쉽게도 추가적인 추적관찰이 이루어지지 못해 전기생리검사를 통한 망막세포의 손상 정도 및 시력예후에 대한 정보는 얻을 수가 없었으며 신

뢰도가 낮은 시야검사의 재평가가 이루어지지 못한 한계가 있다. 추후 전기생리검사를 통해 현재의 광수용체의 손상 정도와 시력의 예후를 평가하고 신낭종 등 동반질환에 대한 추가적인 평가가 필요하며 정기적인 안구광학단층촬영으로 망막의 변화 및 후극부의 변화를 지켜볼 필요가 있다. 또한 막막색소변성을 가진 환아에서 전반적인 발달 지연 및 안구 운동 이상을 보인다면 주버트 증후군을 의심해 보아야 하며 뇌 자기공명영상 촬영을 고려함과 동시에 동반된 전신 이상을 확인하는 것이 필요하겠다.

REFERENCES

- 1) Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology* 1969;19: 813-25.
- 2) Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;14:583-90; discussion 590-1.
- 3) Merritt L. Recognition of the clinical signs and symptoms of Joubert syndrome. *Adv Neonatal Care* 2003;3:178-86; quiz 187-8.
- 4) Boltshauser E, Isler W. Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropadiatrie* 1977;8:57-66.
- 5) Yang HK, Yu YS, Hwang JM. Joubert syndrome associated with Leber's congenital amaurosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49: 1360-3.
- 6) Lambert SR, Kriss A, Gresty M, et al. Joubert syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989;107:709-13.
- 7) Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1992;43:726-31.
- 8) Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, et al. "Joubert syndrome" revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997;12:423-30.
- 9) Maria BL, Quisling RG, Rosainz LC, et al. Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol* 1999;14:368-76.
- 10) Hodgkins PR, Harris CM, Shawkat FS, et al. Joubert syndrome: long-term follow-up. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:694-9.
- 11) Keskinbora KH. Ocular and oculomotor findings of Joubert syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:5-6.
- 12) Khan AO, Oystreck DT, Seidahmed MZ, et al. Ophthalmic features of Joubert syndrome. *Ophthalmology* 2008;115:2286-9.
- 13) Sturm V, Leiba H, Menke MN, et al. Ophthalmological findings in Joubert syndrome. *Eye (Lond)* 2010;24:222-5.
- 14) Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol* 2013;12:894-905.
- 15) Pellegrino JE, Lensch MW, Muenke M, Chance PF. Clinical and molecular analysis in Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 72:59-62.
- 16) Satran D, Pierpont ME, Dobyns WB. Cerebello-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Löken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet*

- 1999;86:459-69.
- 17) al-Talabani JA, Shubbar AI, Sobkey E. Cranial sonographic findings in Joubert's syndrome. J Clin Ultrasound 1999;27:41-4.
- 18) Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. J Am Soc Nephrol 2007;18:1855-71.
- 19) Berson EL, Rosner B, Sandberg MA, Dryja TP. Ocular findings in patients with autosomal dominant retinitis pigmentosa and a rhodopsin gene defect (Pro-23-His). Arch Ophthalmol 1991;109:92-101.
- 20) Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa. Lancet 2006;368:1795-809.
- 21) Bujakowska K, Maubaret C, Chakarova CF, et al. Study of gene-targeted mouse models of splicing factor gene Prpf31 implicated in human autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP). Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:5927-33.

= 국문초록 =

망막 이상을 보이는 주버트 증후군 1예

목적: 주버트 증후군은 소뇌와 뇌간을 주로 침범하는 드문 질환으로, 주버트 증후군에 동반된 망막 이상 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례요약: 9세 여아가 양안 저시력과 안진, 주시 장애를 주소로 내원하였다. 내원 시 최대교정시력 우안 20/80, 좌안 20/80이었으며 사시는 관찰되지 않았다. 색각 검사상 양안 전색약 소견을 보였다. 전안부 검사상 이상소견을 보이지 않았으나 안저검사상 양안 주변부 망막의 미만성 색소침착 및 변성, 혈관 세약, 시신경 유두의 창백이 관찰되었다. 환아는 전반적인 발달지연, 근긴장도 저하가 있었으나 유전자 검사 및 선천 대사질환 검사는 정상이었다. 뇌자기 공명영상에서 중뇌의 대구치 징후(molar tooth sign) 및 소뇌 하층부 결손, 제4 뇌실 확장이 관찰되었다.

결론: 주버트 증후군에서 망막 색소변성 및 시기능 이상이 발생할 수 있으므로 이에 대한 적절한 평가가 필요하다.

〈대한안과학회지 2015;56(8):1304-1309〉
