

녹내장으로 오인된 *MT-TL1* 유전자 변이 관련 비전형 레버유전시신경병증

A Case of Atypical Leber Hereditary Optic Neuropathy Associated with *MT-TL1* Gene Mutation Misdiagnosed with Glaucoma

한인균 · 임현택

In Kyun Hahn, 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: Leber hereditary optic neuropathy (LHON) is one of the most common hereditary optic neuropathies caused by mutations of mitochondrial DNA. Three common mitochondrial mutations causing LHON are m.3460, m.11778, and m.14484. We report a rare mutation of the mitochondrial tRNA (Leu [UUR]) gene (*MT-TL1*) (m.3268 A > G) in a patient with bilateral optic atrophy.

Case summary: A 59-year-old female diagnosed with glaucoma 3 years earlier at a community eye clinic presented to our neuro-ophthalmology clinic. On examination, her best corrected visual acuity was 0.4 in the right eye and 0.7 in the left eye, and optic atrophy was noticed in both eyes. Optical coherence tomography revealed retinal nerve fiber layer (RNFL) thinning in both eyes; average RNFL thickness was 52 µm in the right eye and 44 µm in the left eye, but the papillomacular bundle was relatively preserved in both eyes. Goldmann perimetry demonstrated peripheral visual field defects, mostly involving superotemporal visual field in both eyes. Mitochondrial DNA mutation test showed an unusual mutation in *MT-TL1* gene seemingly related to this optic neuropathy.

Conclusions: We found a rare mutation (m.3268 A > G) of the mitochondrial DNA in a patient having bilateral optic atrophy, which led to the diagnosis of LHON. There have been previous reports about mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) and infantile myopathy caused by *MT-TL1* mutation, but this is the first case of LHON associated with the same mutation. In this case of LHON associated with *MT-TL1* mutation, atypical clinical features were observed with a relatively mild phenotype and peripheral visual field defects.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(1):117-123

Keywords: Glaucoma, Leber hereditary optic neuropathy, *MT-TL1*, Mutation, Optic atrophy

■ Received: 2016. 8. 25.
■ Accepted: 2016. 12. 29.

■ Revised: 2016. 11. 7.

■ 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

* A part of this study was presented at the 38th annual meeting of the
North American Neuro-Ophthalmology Society, 2012.

레버유전시신경병증(Leber hereditary optic neuropathy; LHON)은 사립체 DNA의 돌연변이로 인해 발생하는 가장 흔한 유전성 시신경병증 중 하나이다.¹ 영국의 역학조사 결과 31,000명 중 한 명에서 LHON이 발생한다고 보고된 바 있다.² LHON은 단안의 아급성의 무통성 중심시력저하를 보이고, 약 6-8주 후 반대안의 침범이 일어나며, 만성기에는 시신경의 위축과 핵몰(cupping)이 발생한다.^{1,3} LHON과 연관된 사립체 유전자의 변이는 m.3460, m.11778, m.14484

이 세 부위가 대표적으로 알려져 있으며, 전체의 약 90%를 차지한다.¹

Mitochondrial tRNA (Leu [UUR]) 유전자(*MT-TL1*)는 인간 사립체 중 m.3230에서 m.3304까지 75개의 뉴클레오티드(nucleotide)로 이루어진 RNA로, 유전암호해독(translation) 시 단백질 합성 중 리보솜에서 류신(Leucine)을 폴리펩티드로 전이(transferring)하는 역할을 한다.⁴ *MT-TL1* 유전자의 변이는 mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)의 발생과 관련이 있다고 알려져 있다.⁵

저자들은 양안 시신경위축이 있던 환자에서 *MT-TL1* 유전자의 변이와 관련된 LHON으로 진단하였으며, 이 질환과 관련하여 이전에 보고되지 않았던 새로운 변이(m.3268 A>G)를 발견하여 보고하는 바이다.

증례보고

59세 여자 환자가 만성적인 양안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 시력저하의 정확한 발생 시점은 알 수 없으나, 30대 초반 이전에는 시력에 문제를 느끼지 못하는 좋은 시력이었으며, 30대 중반 이후 두 눈 시력이 흐려지기 시작하여 30대 중, 후반 이후에는 현재와 비슷한 시력 상태라고 하였고 점진적으로 더 나빠지거나 좋아지는 변화는 없었다고 하였다. 특별한 외상병력이나 눈 관련 질환 혹은 수술의 병력은 없었고, 눈 혹은 눈 주변의 통증도 없었다고 하였다. 20년간 고혈압과 고지혈증으로 약물치료 중인 것을 제외하면 특별한 질병의 기왕력이나 약물복용력은 없었다.

안과적 검사력 측면에서는, 3년 전 지역안과 진료 당시의 무기록상 교정시력은 우안 0.2, 좌안 0.5, 안압은 양안 15 mmHg로 측정되었다. 양안의 시신경위축과 시야결손으로 정상안압내장으로 진단 받았으며, 이후 timolol maleate

와 travoprost 혼합제제(DuoTrav®, Alcon, Fort Worth, TX, USA) 점안 치료를 계속하고 있었다. 본원 내원 당시 최대 교정시력은 우안 0.4, 좌안 0.7이었으며, 안압은 골드만압평안압계로 우안 17 mmHg, 좌안 16 mmHg로 측정되었다. 동공검사상 양안 모두 정상적인 대광반사를 보였으며, 상대구심동공운동장애는 발견되지 않았다. 이시하라색각검사표를 이용한 색각검사상 양안 모두 중증의 색각이상을 보였다. 세극등현미경검사상 전안부의 특이 소견은 보이지 않았다. 안저검사에서는 양안 모두 뚜렷한 시신경유두의 전반적인 창백을 보였으며, 유두함몰비는 양안 모두 약 0.7로 관찰되었다. 유두함몰비에 비해 함몰의 깊이는 얕은 정도였으며, 신경망막테의 국소적 결손이나 얇아짐보다는 망막신경섬유충결손이 주요한 특징이었다. 양안 모두 광범위한 유두주변 망막신경섬유충결손을 보였으며, 우안에는 망막앞막도 동반되어 있었다(Fig. 1).

스펙트럼도메인 빛간섭단층촬영(Optical Coherence Tomography [OCT], Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss, Meditec Inc., Dublin, OH, USA) 검사에서 양안 모두 유두주변 망막신경섬유의 전반적인 결손이 관찰되었으며 특히 상이측과 하이측의 망막신경섬유충결손이 심하였다. 망막신경섬유충결손의 패턴은 양안이 매우 비슷하여 대칭적인 양상이었다. 평균 유두주변 망막시신경섬유충 두께는 우안 52 μm, 좌안 44 μm로 나타났으며, 일부 시신경유두횡반대발 섬유는 보존되어 있는 소견이었다(Fig. 2). 험프리자동시야계에서는 양안 모두 전반적인 시야결손, 그리고 골드만시야계에서는 I4e 시표검사상 양안 상측 특히, 상외측 시야의 전반적인 결손을 보여주었다(Fig. 3).

유전성 시신경병증을 의심하여 환자의 말초 혈액으로부터 사립체 DNA 염기서열 분석을 시행하였고 그 결과, *MT-TL1* 유전자에서 이전에 보고되지 않은 m.3268A>G 변이가 발견되었다(Fig. 4). 세포질내 유전형은 단상, 즉 homoplasmny 상



Figure 1. Fundus photographs (A; the right eye, B; the left eye) of the patient at the initial visit. Optic disc pallor, increased cup/disc ratio, diffuse retinal nerve fiber layer defects, retinal arterial attenuation in both eyes. Note that optic disc pallor is more significant than cupping. Epiretinal membrane in the right eye.

Name:

OD OS

GZM

10

6/23/2011 6/23/2011

DOB:

Exam Time: 2:10 PM 2:11 PM

Gender

Technician: Operator, Cirrus

Doctor:

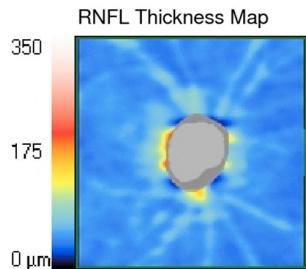
Signal Strength: 8/10 7/10

Doctor: Signal Strength: 6/10

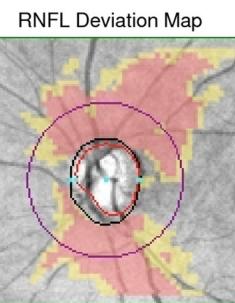
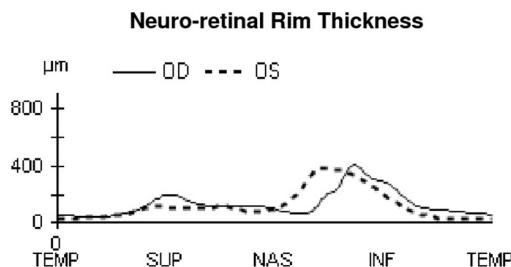
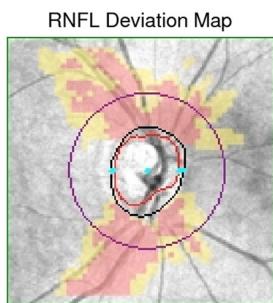
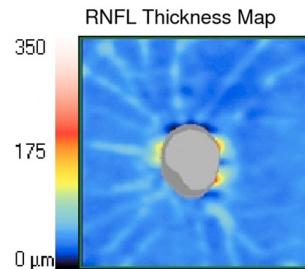
BNEI and ONH:Optic Disc Cube 200x200

RNFL and ONH:Optic Disc Cube 200x200

OD  |  OS



	OD	OS
Average RNFL Thickness	52 μm	44 μm
RNFL Symmetry	-30%	
Rim Area	0.72 mm^2	0.67 mm^2
Disc Area	2.57 mm^2	2.37 mm^2
Average C/D Ratio	0.83	0.83
Vertical C/D Ratio	0.75	0.82
Cup Volume	0.599 mm^3	0.540 mm^3



Disc Center (0.12,0.03) mm
Extracted Horizontal Tomogram

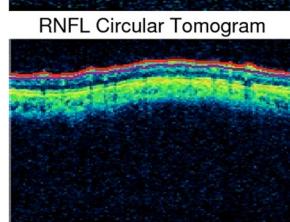
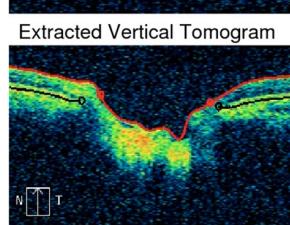
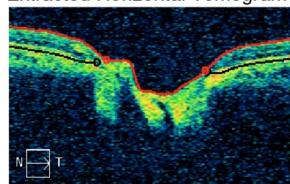
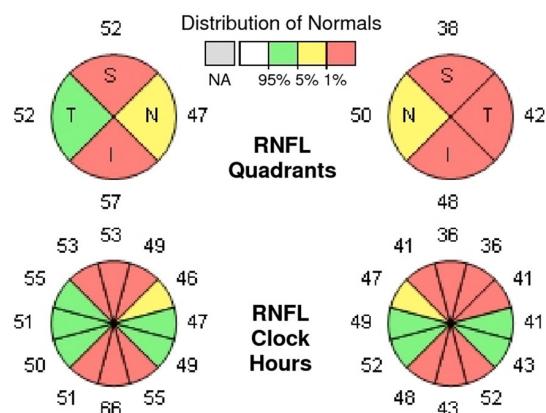
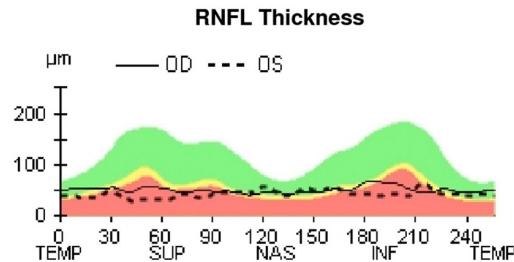
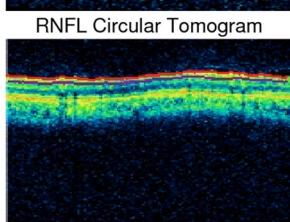
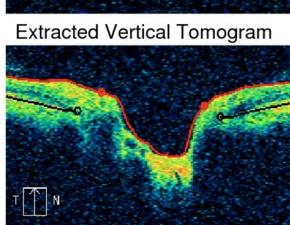
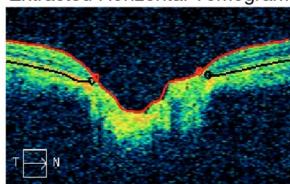


Figure 2. Spectral-domain Optical Coherence Tomograph of the patient at the initial visit. Profound thinning of retinal nerve fiber layer in both eyes. Note that the papillomacular bundles are relatively preserved in both eyes. RNFL = retinal nerve fiber layer; ONH = optic nerve head; OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; C/D = cup/disc; TEMP = temporal; SUP = superior; NAS = nasal; INF = inferior; S = superior; N = nasal; I = inferior; T = temporal.

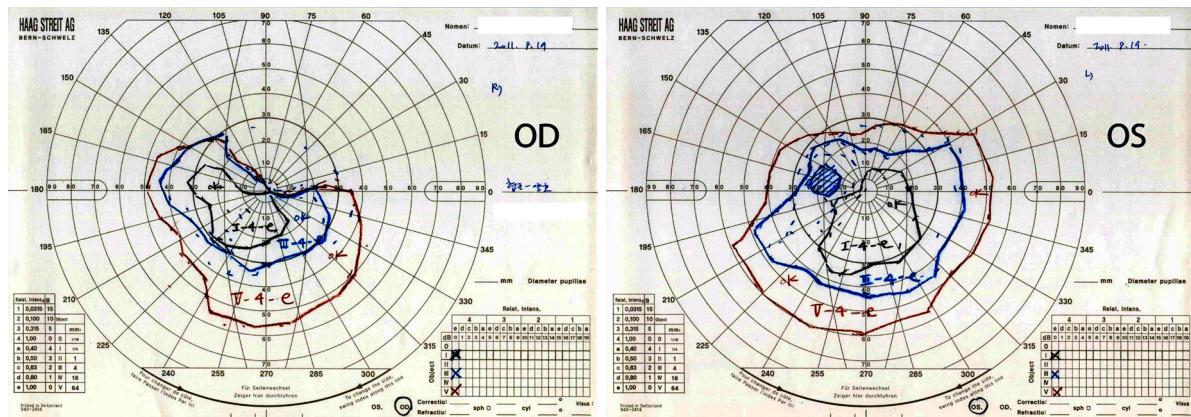


Figure 3. Goldmann perimetry of the patient at the initial visit. Peripheral visual field defects, mostly superotemporal visual field defects were seen in both eyes. Central vision was not severely impaired as the papillomacular bundle was preserved. OD = oculus dexter; OS = oculus sinister.

Partial sequence of *MT-TL1*

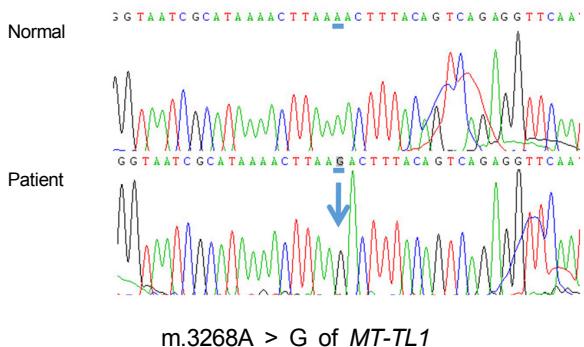


Figure 4. Mutation chromatogram of the patient. A mutation of *MT-TL1*; m.3268 A > G homoplasmic mutation. The 37th nucleotide A of *MT-TL1* gene was substituted by G. The mutation was located at the anticodon loop of tRNA-Leu.

태였다. 탈수초성 혹은 자가면역성 시신경병증을 의심하여 시행한 신생물필립항체(paraneoplastic antibody) 및 시신경 척수염항체 분석검사에서는 이상이 발견되지 않았다. 암박성 시신경병증 감별을 위해 시행한 뇌 MRI 검사상에서도 특이소견은 발견되지 않았다. 환자는 5년 후 다시 시행한 경과검사상에서도 교정시력 우안 0.3, 좌안 0.6, 유두주변 전반적 망막신경섬유충결손 등 유의한 변화가 없는 시신경 위축상태를 보여주었다.

본 증례 환자의 가계분석상 안과적 문제를 보이는 구성원은 없다고 하였고, 자녀로는 39세 그리고 35세의 두 아들을 두고 있는데 두 아들 역시 지금까지 눈과 관련하여 안과에서 큰 이상소견에 대해 들어본 바 없다고 하였다. 두 아들에 대해서도 동일변이가 전달되었을 수 있으므로 유전자 검사를 권하였으나 지리적, 시간적, 직업적 이유로 거부되었다.

고 찰

LHON은 양안의 중심시력저하를 유발하는 가장 흔한 유전질환 중 하나로, 1858년 Albrecht von Graefe에 의해 사립체에 의한 질환임이 처음 밝혀졌으며, Theodore Leber에 의해 1871년 명명되었다.⁶ 사립체는 세포내 존재하는 소기관으로, 생물체의 에너지 저장물질인 adenosine triphosphate (ATP)를 생산하여, 세포의 성장 및 기능에 중요한 역할을 하며, 세포와는 다른 자신만의 유전정보를 가진 DNA를 가지고 있다.⁷ 사립체의 질환은 인체의 여러 장기들에서 다양한 임상양상을 유발할 수 있는데, 이는 산화인산화(oxidative phosphorylation)의 결합으로 인해 세포의 에너지가 부족하여 발생하게 된다.^{7,8} 이후 LHON은 사립체 DNA의 점돌연변이(point mutation)에 의해 발생하는 질환임이 밝혀졌으며, 사립체의 기능장애로 인해 망막 신경절세포(retinal ganglion cell)의 변성이 일어나 시력저하가 발생하는 것으로 알려졌다.^{7,8} LHON 환자의 약 80-90%가 남자이며, 10대 혹은 20대에 발현한다.¹ LHON에 관련된 사립체 유전자의 변이 중 m.3460, m.11778, m.14484 부위의 변이가 약 90%를 차지하며, 그 중에서도 가장 흔한 변이는 m.11778의 변이로, 전체의 약 70%를 차지한다.¹ Kwon et al⁹의 이전 국내보고에서도 m.11778 부위의 변이가 71.2%로 가장 흔한 변이였다.

본 증례의 경우 시신경병증과 관련해서는 이전에 보고되지 않았던 사립체 DNA의 새로운 변이(m.3268A>G)가 발견되었으며, 이는 *MT-TL1* 유전자의 37번째 A가 G로 치환된 점돌연변이로, tRNA-Leu의 anticodon loop에 위치한 염기변이였다. *MT-TL1* 유전자는 mitochondrial tRNA (Leu [UUR])를 부호화(encode)하는 것으로 알려져 있으며, 이 유전자의 변이는 tRNA-Leu 전사오류를 유발하여 사립체 호흡사슬 기능 그리고 사립체 단백질 합성 기능의 장애를

초래하게 된다.⁴ 여러 염기의 변이가 알려져 있으며 특히 m.3243A>G 변이는 MELAS를 유발하는 것으로 잘 알려져 있고, 그 외 MERRF 증후군(myotonic epilepsy with ragged red fibers)의 발생과도 관련이 있는 것으로도 잘 알려져 있다.⁵ 뿐만 아니라 Zanssen et al¹⁰은 본 증례에서 발견된 것과 동일한 m.3268A>G 변이로 인해 영아기 근병증(infantile myopathy)이 발생하였음을 보고하기도 하였다. 그러나 이 m.3268A>G 변이로 인해 시신경병증의 발생이 보고된 적은 없었다. 본 증례에서는 양안의 시력저하 외에는 오히려 MELAS나 MERRF 증후군에서처럼 근병증을 시사하는 징후나 청력이상 등 다른 전신적 이상은 동반되지 않았다. 그러나 사립체 DNA 변이에 의한 질환의 특성상 동일변이 가계 내에서도 무증상에서 중증 증상까지 다양한 표현형이 존재하고, 본 환자의 변이 위치와 인접한 m.3256C>T 변이에 의해 MERRF 증후군과 시신경병증, 망막병증이 함께 보고된 이전 사례를 감안한다면 본 환자에서의 변이에 의해 충분히 시신경병증이 발생할 수 있음을 합리적으로 추론 가능한 결과라고 하겠다.¹¹ 뿐만 아니라 MT-TL1 유전자 즉, 사립체 tRNA-Leu 유전자는 다양한 병적 돌연변이가 빈발하는 부위이기 때문에 “etiologic hot spot”이라고도 불리는 유전학적으로 중요 부위라는 점도 잊지 않아야 하겠다.

안과적 임상상 측면에서도 본 증례는 중요한 시사점을 갖는다. 첫째, 정상안압녹내장으로 오인되어 오랫동안 안압약을 사용하여 왔다는 점이다. LHON은 급성기 혹은 아급성기에도 시신경부종 및 발적이 저명하지 않은 정상에 가까운 시신경의 모양을 보이는 경우가 있어, 임상적으로 녹내장과의 구별이 쉽지 않다.¹² 그러나 임상양상 전반을 자세히 검토하면 일반적인 녹내장 혹은 정상안압녹내장과는 다른 양상임을 발견하게 된다. 우선, 시신경 유두의 형태면에서 녹내장과는 다른 소견을 보였다. 유두함몰이 주요 특징이 아니라 본 증례는 유두전반의 창백이 특징이었다. 국소적인 결손이나 혈관변화가 아니라 전반적 균일한 창백이란 측면에서 일반적인 녹내장과는 거리가 있다는 점을 보여준다. 빛간섭단층촬영검사에서도 녹내장의 일반적 특징인 국소적 망막신경섬유충결손이 아닌 광범위한 중증 망막신경섬유충 두께감소를 보여주었다. 따라서 상응한 시야장애도 녹내장성 시야장애라기보다는 보다 넓은 부위에 걸쳐진 시야결손 양상이었다. 이러한 임상양상은 녹내장 이외에 허혈성 시신경병증, 압박성 시신경병증, 대사성 시신경병증, 유전성 시신경병증 등 다른 시신경병증의 가능성을 시사하는 소견이라고 하겠다. 따라서 감별진단의 목록에는 상기한 허혈성 시신경병증, 대사성 시신경병증, 압박성 시신경병증, 자가면역성 시신경병증, 탈수초성 시신경병증의 후유증으로서의 시신경위축, 그리고 유전성 시신경병증 등

이 포함될 수 있겠다. 뇌영상검사, 자가면역항체검사 등 종합적인 감별진단 검사를 거쳐 최종적으로 MT-TL1 유전자의 돌연변이와 관련된 시신경병증으로 진단하였다. 두 번째 임상적 시사점은 일부의 허혈성 시신경병증이나 일부의 녹내장 혹은 일부의 원인을 알 수 없는 시신경병증의 발병 기전이 본 사립체 유전자의 변이와 관련이 있을 수도 있다는 점이다. 본 환자의 병력과 임상양상만으로 판단한다면 허혈성 시신경병증 진단에 가장 어울리는 양상이라고 판단되었다. 물론 발병연령이 30대 중반이라고 하였지만 시신경 위축의 양상과 오랜 기간에 걸쳐 큰 변화가 없는 상황을 감안하면 허혈성 시신경병증의 가능성은 가장 높게 고려하여야 하는 상황이라고 임상적으로 판단되었다. 그러한 정황에서 MT-TL1 유전자의 치명적인 변이가 발견되었으므로 이 유전자의 변이가 시신경병증의 발병과 여하한 관련성이 있을 수 있음을 고려하게 되는 것이다. 물론 일부의 시신경병증과 녹내장이 사립체 유전자의 변이와 연관될 수 있음은 이미 여러 차례 문헌에서 언급된 바 있기도 하다.¹³ 세번째, 사립체 질환의 임상양상은 매우 다양하게 발현할 수 있다는 점을 늘 염두에 두어야 한다는 점이다.¹⁴ 본 증례가 MT-TL1 유전자의 변이와 연관되었다고 할 때, 그 시신경병증의 양상은 시신경유두황반다발의 선택적 손상과 중심암점이라는 일반적 속성 이외에도 다양한 양상으로 발현할 수 있다는 점을 고려하여야 하겠다. 본 증례는 중심시력이 0.3-0.7의 범위로 다소 양호하다는 점, 그리고 일부 시신경유두황반다발이 보존되어 있다는 점이 다소간 비전형적인 사립체 시신경병증의 양상이라고 여겨질 수 있다. 그러나 LHON이 처음 발생한 이후 시간 경과에 따라 부분적인 망막신경섬유의 기능 회복에 따라 중심시력이 나아지고 일부의 기능하는 시신경유두황반다발이 남아있는 상태가 된 것으로 이해한다면 충분히 LHON에 합당한 임상양상으로 받아들여질 수도 있겠다는 점이다. 즉, LHON을 포함한 사립체 시신경병증의 임상양상은 균일하지 않고 매우 다양할 수 있음을 잊지 않아야 하겠다. 또한 본 증례에서는 가족력을 발견할 수 없었는데, 사립체 질환은 변이된 유전자를 보유한 것이 반드시 질환의 표현형으로 이어지는 것이 아닌 “incomplete penetrance”를 보이기도 한다.¹⁴

LHON은 변이의 위치에 따라 예후가 다른 것으로 알려져 있는데, m.11778 변이가 가장 낮은 시기능 회복률(약 4%)을 보이고, m.14484 변이는 그보다 높은 37-58%의 회복률을 보였다는 보고가 있다.^{3,15} 본 증례는 마지막 경과관찰 시점에서 더 나쁜 눈의 시력이 0.3으로, 비교적 양호한 시기능을 유지하고 있는 것으로 사료된다. LHON에서는 대다수에서 0.1 이하의 시력예후를 보이며, 주로 시신경유두황반다발이 초기에 침범되어 중심암점 형태의 시야장애

를 보이게 되는데,¹² 본 증례에서는 오히려 시신경유두황반다발은 비교적 보존된 소견을 보였고, 주변부 시야의 장애가 두드러지는 비전형적인 양상을 보였는데, 이전 발견되지 않았던 *MT-TL1* 유전자의 변이와 관련된 LHON의 특징적인 임상양상일 수 있다고 추정할 수 있겠다. 물론 이는 추후 동일 변이 증례가 추가적으로 발견됨에 따라 재검정 및 수정이 필요할 것이다.

저자들은 양안의 시신경위축이 있는 환자에서 DNA 염기서열 분석을 통하여 LHON과 연관된, 이전 보고되지 않았던 사립체 DNA의 새로운 변이(m.3268 A>G)를 발견하여 보고하는 바이다. *MT-TL1* 유전자의 변이로 인한 본 증례의 LHON은 상대적으로 경미한 시력저하와 주변부 시야장애를 특징으로 하는 비전형적인 임상양상을 나타내었다. 초진 당시 양안의 시신경위축이 있는 경우 녹내장 외에도 압박시신경병증, 허혈시신경병증 및 독성, 대사성, 유전성 등으로 인한 시신경병증에 대한 충분한 감별진단이 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Newman NJ. Hereditary optic neuropathies: from the mitochondria to the optic nerve. Am J Ophthalmol 2005;140:517-23.
- 2) Y-W-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) Harding AE, Sweeney MG, Govan GG, Riordan-Eva P. Pedigree analysis in Leber hereditary optic neuropathy families with a pathogenic mtDNA mutation. Am J Hum Genet 1995;57:77-86.
- 4) Finsterer J. Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu}(UUR) mutation. Acta Neurol Scand 2007;116:1-14.
- 5) Goto Y, Tsugane K, Tanabe Y, et al. A new point mutation at nucleotide pair 3291 of the mitochondrial tRNA(^{Leu}(UUR)) gene in a patient with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). Biochem Biophys Res Commun 1994;202:1624-30.
- 6) Leber TH. Über hereditäre und congenital-angelegte Sehnervenleiden. Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie 1871;17:249-91.
- 7) Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. Prog Retin Eye Res 2004; 23:53-89.
- 8) Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science 1988;242:1427-30.
- 9) Kwon SU, Hwang JM, Park HW, et al. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) and leber's plus with mtDNA 11778 mutation: Clinical manifestations and a genealogic study. J Korean Neurol Assoc 1997;15:331-9.
- 10) Zanssen S, Molnar M, Schröder JM, Buse G. Multiple mitochondrial tRNA(^{Leu}(UUR)) mutations associated with infantile myopathy. Mol Cell Biochem 1997;174:231-6.
- 11) Moraes CT, Ciacci F, Bonilla E, et al. Two novel pathogenic mitochondrial DNA mutations affecting organelle number and protein synthesis. Is the tRNA(^{Leu}(UUR)) gene an etiologic hot spot? J Clin Invest 1993;92:2906-15.
- 12) Newman NJ, Bioussse V, Newman SA, et al. Progression of visual field defects in leber hereditary optic neuropathy: experience of the LHON treatment trial. Am J Ophthalmol 2006;141:1061-7.
- 13) Jeoung JW, Seong MW, Park SS, et al. Mitochondrial DNA variant discovery in normal-tension glaucoma patients by next-generation sequencing. Invest Ophthalmol Vis Sci 2014;55:986-92.
- 14) McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial disease--its impact, etiology, and pathology. Curr Top Dev Biol 2007; 77:113-55.
- 15) Johns DR, Heher KL, Miller NR, Smith KH. Leber's hereditary optic neuropathy. Clinical manifestations of the 14484 mutation. Arch Ophthalmol 1993;111:495-8.

= 국문초록 =

녹내장으로 오인된 *MT-TL1* 유전자 변이 관련 비전형 레버유전시신경병증

목적: 레버유전시신경병증(Leber hereditary optic neuropathy, LHON)은 사립체 DNA의 돌연변이로 인해 발생하는 가장 흔한 유전성 시신경위축 중 하나이다. LHON과 연관된 사립체 유전자의 변이는 m.3460, m.11778, m.14484 이 세 부위가 대표적으로 알려져 있다. 양안 시신경위축과 녹내장으로 진단된 환자에서 이전에 보고되지 않았던 mitochondrial tRNA (Leu [UUR]) 유전자(*MT-TL1*)의 변이 (m.3268 A>G)를 발견하여 보고하는 바이다.

증례요약: 3년 전 지역안과에서 녹내장으로 진단 받았던 59세 여자 환자가 내원하였다. 초진 당시 최대교정시력은 우안 0.4, 좌안 0.7이었으며, 양안의 시신경위축이 있었다. 빛간섭단층촬영 검사에서 평균 망막시신경섬유층 두께는 우안 52 μm , 좌안 44 μm 로 감소되어 있었으나, 시신경유두황반다발은 비교적 보존되어 있었다. 골드만시야계 검사에서 양안 주변부, 특히 상외측의 시야감소를 보였다. 유전자검사에서 사립체 DNA의 변이가 발견되었다.

결론: 저자들은 양안의 시신경위축이 있는 환자에서 이전에 보고되지 않았던 사립체 DNA의 새로운 변이(m.3268 A>G)를 발견하였다. *MT-TL1* 유전자의 변이로 인한 mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)와 영아기 근병증은 이전에 보고된 적이 있지만, LHON이 유발된 사례는 처음이었다. *MT-TL1* 유전자의 변이와 관련된 본 증례의 LHON은 상대적으로 경미한 시력저하와 주변부 시야장애를 특징으로 하는 비전형적인 임상양상을 나타내었다.

〈대한안과학회지 2017;58(1):117–123〉
