

Leigh 증후군 환아에서의 안과적 이상 소견

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 안과학교실*

김교룡 · 변석호* · 이영목 · 강훈철 · 이준수 · 김흥동

= Abstract =

Ocular manifestations in Leigh syndrome

Kyo Ryung Kim, M.D., Suk Ho Byeon, M.D.*, Young Mock Lee, M.D.
Hoon Chul Kang, M.D., Joon Soo Lee, M.D. and Heung Dong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Gangnam Severance Hospital, Severance Children's Hospital
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The Institute of Vision Research*, Department of Ophthalmology, Severance Hospital
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Leigh syndrome is a typical type of mitochondrial disease. This study was conducted to analyze the types of ophthalmologic symptoms and results of funduscopy conducted in the ophthalmologic examination of patients with Leigh syndrome.

Methods: Funduscopy was conducted on 24 subjects, who were chosen among those diagnosed as having mitochondrial respiratory chain complex defect and who were clinically suitable for the criteria of Leigh syndrome. Their clinical features, ophthalmologic symptoms, and ophthalmologic examination results were retrospectively analyzed.

Results: Of the 24 patients with Leigh syndrome, 11 developed ophthalmologic symptoms and no abnormal finding was observed in 13. The most frequent abnormal finding was visual disturbance in 5 patients. Funduscopy revealed abnormal findings in 17 patients; retinal pigmentation was the most frequent abnormality and was seen in 9 patients.

Conclusion: Funduscopy can be an important screening test to find ophthalmologic abnormalities among patients with mitochondrial disease (MD), including those patients whose ophthalmologic symptoms are inconspicuous. It is predicted that an improved screening test can be made in the future that will identify risk factors related to ophthalmologic symptoms.

(Korean J Pediatr 2010;53:163-166)

Key Words: Leigh syndrome, Ocular involvement, Ophthalmologic examination

서 론

사립체는 내막에 존재하는 호흡 연쇄 복합체에서의 산화적 인산화물을 통해 에너지를 생성하며 세포를 유지하는 중요한 기능을 한다¹⁾. 이런 사립체 호흡 연쇄의 이상으로 에너지 생성에 문제가 발생하는 경우를 사립체 질환이라고 정의한다²⁾. 증상으로는 신경계와 근육계를 침범하는 경우가 가장 흔하고 두드러지기는 하지

만, 사립체 질환의 증상은 모든 장기와 조직에 발생이 가능하다³⁻⁶⁾. 여러 가지 증상 중에서 안과적 증상 역시 중요한 증상 중에 하나로 알려져 있으며, 아직 체계적인 조사가 많지는 않지만, 여러 보고가 있었다^{7, 8)}. 신경이나 망막 등이 산화적 에너지 생성에 의존적이라는 보고도 있으며, 특정한 안과 질환과 사립체 질환과의 연관성에 대한 보고도 일부 있다⁹⁻¹¹⁾. 또한 망막의 색소 변성, 외안근 마비, 시신경 위축 등과 같은 다양한 눈 관련 증상이나 징후 등이 사립체 질환에서 나타나는 것으로 알려져 있다^{12, 13)}.

Leigh 증후군은 사립체 질환의 종류 중 가장 대표적인 질환의 하나로 뇌의 기저핵, 뇌줄기 등에 병변을 가지며 임상적으로 지속적인 진행성의 악화 소견을 보이는 질환이다^{1, 2, 14)}. 경우에 따라 급격한 생명 현상의 변화를 초래하여 사망에 이를 수 있는 희귀 질환으로, 아직까지 눈 관련 증상에 대한 보고는 많지 않은 상태이고, 특히 우리 나라에서의 보고는 없었다.

저자들은 이번 연구에서 사립체 질환의 종류 중 대표적으로 알

Received : 15 September 2009, Revised : 8 October 2009

Accepted : 19 October 2009

Address for correspondence : Young Mock Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Gangnam Severance Hospital, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, PO Box 1217, 712 Eonjuro, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, 135-720, Seoul, Korea
Tel : +82.2-2019-3354, Fax : +82.2-3461-9473

E-mail : ymleemd@yumc.yonsei.ac.kr

*This study was supported by a faculty research grant of Yonsei University College of Medicine(6-2008-0051).

려진 Leigh 질환 환아에서 안과적 증상의 종류와 실제 안과 진료에서 시행한 안저 검사 결과를 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

2005년 9월부터 2008년 3월까지 강남세브란스병원에서 사립체 호흡 연쇄 복합체 결함을 진단받은 환아 중에 임상적으로 Leigh 증후군의 기준에 해당하였던 환아를 대상으로 하였으며, 안과 전문의의 안저 검사를 시행하였던 24명을 대상으로 하였다.

사립체 호흡 연쇄 복합체 결함의 진단은 근육조직검사에서 얻은 검체를 이용하여, Rustin 등이 발표한 사립체 호흡 연쇄 복합체의 효소 활성도 검사법을 이용하였다. 이 방법으로 nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)-coenzyme Q (CoQ) reductase (complex I), succinate-CoQ reductase (complex II), succinate-cytochrome c reductase (complex II-III), cytochrome c reductase (complex III), cytochrome c oxidase (complex IV), oligomycin-sensitive ATPase (complex V), citrate synthase 활성도를 측정하였으며, 사립체 호흡 연쇄 복합체의 결함은 잔존 효소치가 정상 대조군과 비교하여 20% 미만인 경우로 정의하였다¹⁵⁾. Leigh 증후군과 관련된 특정 사립체 DNA 점 돌연변이(T8993G, T8993C, T9176C, A8344G, A3243G)는 중합 효소 연쇄 반응과 DNA 염기서열 분석법으로 확인하였다^{14, 16)}.

Leigh 증후군의 임상적 기준은 1) 운동 기능과 인지기능의 지속적인 퇴행, 2) 뇌간과 기저핵과 연관된 신경학적 증상, 3) 잦은 혈중, 4) T2 강조 MRI 영상에서 기저핵의 대칭적인 고음영 증강 소견으로 정의하였고, 환자군의 동질성을 높이기 위해 이 모든 기준에 부합되는 환아들로 한정하였다^{2, 14)}.

대상 환아들의 임상 양상과 안과적 증상, 안저 검사 결과에 대해 후향적으로 조사하였는데, 안과적 증상은 문진 및 신경학적 검사 기록을 이용하였으며, 안저 검사는 안과 전문의가 동공 확대 후 시행하였었다.

결 과

1. 환자군의 특징

평균 연령은 5.2±3.7년이었으며, 남녀 비는 1.18:1이었다. 신경학적 발달 지연의 가족력이 확실히 보였던 경우는 2명(8.3%)이었고, 이외에는 가족력이 뚜렷하지 않았다. 출생력에서 미숙아와 신생아 가사가 각각 4명(16.7%)에서 있었고, 자궁 내 발육지연이 3명(12.5%)에서 보였다. 과거력에서 열성 경련은 6명(25%)에서 있었고, 중추신경계 감염의 과거력은 3명(12.5%)에서 관찰되었다.

사립체 호흡 연쇄 복합체의 효소 활성도 검사 결과에서 1번 복합체 결함은 14명(58.3%)에서 관찰되었고, 4번 복합체 결함

은 10명(41.7%)에서 확인되었다.

모든 환아에서 특정 사립체 DNA 점 돌연변이(T8993G, T8993C, T9176C, A8344G, A3243G)에 대한 분자유전학적 검사를 시행하였으나, 1명에서만 T8993G 점 돌연변이가 확인되었다(Table 1).

2. 임상 양상

전신적인 임상 양상에 대한 분석 결과 여러 가지 다양한 증상이 관찰되었는데, 그 중에서도 신경근육 관련 증상의 빈도가 가장 높았으며, 발달 지연 소견은 모두에서 나타났다. 그 외 신경근육계 증상으로는 근긴장도 항진 소견이 20명(83.3%)에서 보였고, 간질도 17명(70.8%)의 환아에서 나타났다.

반복적인 폐렴(54.2%), 만성 기침(20.8%), 무호흡(12.5%) 등의 호흡기 관련 증상도 관찰되었으며, 전체 환아 중 2명은 인공호흡기 치료를 받고 있었다.

소화기계 증상으로는 반복적인 구토가 10명(41.7%)으로 가장 흔하였고, 혈액 관련 소견으로는 빈혈이 8명(33.3%)으로 가장 빈번하였다. 그 외 간담도계 관련 소견과 심장 관련 증상도 관찰되었다(Table 2).

3. 안과적 증상과 안저 검사 소견

24명의 대상 환아 중 안과적 증상이 있었던 경우는 11명(45.8%)이었고, 특이 증상이 발견되지 않았던 경우가 13명(54.2%)이었다. 이상 증상으로는 시력 이상이 5명(20.8%), 안진이 4명(16.7%), 사시와 안검 하수가 각각 3명(12.5%), 안근 마비가 2명(8.3%)에서 관찰되었다.

안저 검사 결과에서는 다양한 소견들이 보였는데, 이상 소견이 17명(70.8%)에서 관찰되었으며, 정상 소견을 보인 경우는 7명(29.2%)이었다. 다양한 이상 소견이 관찰되었는데, 그 중에서 망막의 색소침착이 9명(37.5%)로 가장 많았고, 그 외에 창백한 시신경 원관과 비틀어진 혈관 주행이 각각 4명(16.7%)에서 보였고, 시신경 위축, 황반 증식, 유도주위 위축, 망막 주위 출혈이

Table 1. Patient Demographics

Age (years, mean±SD)	5.2±3.7
Male:Female	13:11
Family history	2 (8.3%)
Birth history	
Prematurity	4 (16.7%)
Perinatal asphyxia	4 (16.7%)
Intrauterine growth retardation	3 (12.5%)
Past history	
Febrile convulsion	6 (25.0%)
Central nervous system infection	3 (12.5%)
Head trauma	1 (4.2%)
Mitochondrial respiratory chain complex defect	
Complex I defect	14 (58.3%)
Complex IV defect	10 (41.7%)

Table 2. Clinical Manifestations (n=24)

Systemic involvement	No. of patients (%)
Neuromuscular symptom	
Delayed development	24 (100.0)
Hyperspasticity	20 (83.3)
Epilepsy	17 (70.8)
Muscle weakness	3 (12.5)
Hepatobiliary symptom	
Increased transaminase	7 (29.2)
Hepatomegaly	2 (8.3)
Cardiologic symptom	
Hypertrophic Cardiomyopathy	1 (4.2)
Heart failure	1 (4.2)
Hematologic symptom	
Anemia	8 (33.3)
Pancytopenia	1 (4.2)
Pulmonary symptom	
Recurrent pneumonia	13 (54.2)
Chronic cough	5 (20.8)
Frequent apnea event	3 (12.5)
Ventilator care	2 (8.3)
Gastrointestinal symptom	
Frequent vomiting	10 (41.7)
Constipation	7 (29.2)
Regurgitation	6 (25.0)
Dysphagia	5 (20.8)

Table 3. Ophthalmologic Symptoms (n=24) (%)

Abnormal symptoms	11 (45.8)
Visual disturbance	5 (20.8)
Nystagmus	4 (16.7)
Strabismus	3 (12.5)
Ptois	3 (12.5)
Ophthalmoplegia	2 (8.3)
Nonspecific symptoms	13 (54.2)

Table 4. Ophthalmologic Fundus Examination Findings (n=24) (%)

Abnormal findings	17 (70.8)
Retinal pigmentation	9 (37.5)
Pale disc	4 (16.7)
Vessel tortuosity	4 (16.7)
Optic nerve atrophy	1 (4.2)
Hyperplastic macula	1 (4.2)
Cataract	1 (4.2)
Peripapillary atrophy	1 (4.2)
Periretinal hemorrhage	1 (4.2)
Normal findings	7 (29.2)

각각 1명씩 관찰되었다. 특이하게도 백내장이 1명의 환자에서 관찰되었다.

사립체 호흡 연쇄 복합체의 효소 활성화도 결함의 종류에 따른 안과적 증상과 안저 검사 소견의 통계학적 차이는 발견되지 않았다(Table 3, 4).

고 찰

Leigh 증후군의 임상 양상으로는 뇌병증, 근병증, 청력소실 등의 여러 가지 다양한 신경학적 이상이 주로 소아기에 자주 관찰되지만, 여러 장기를 침범하는 경우가 많다. 이러한 Leigh 증후군의 원인으로는 사립체 DNA나 핵 DNA의 돌연변이로 알려져 있으며, 이런 돌연변이들이 사립체에 정상적으로 존재하는 단백질이나 RNA의 기능에 이상을 유발하게 된다^{1, 2)}. 사립체의 핵심적인 부분인 호흡 연쇄 복합체는 사립체 내막에서 수소 이온 농도 차이를 통해서 최종적으로 ATP를 생성하는데, 여기에 이상이 생겨 에너지 대사 이상을 유발한다¹⁴⁾. 지금까지 사립체에 이상이 있을 경우 안과적 증상과 징후가 다양하게 발생한다고 알려져 있으며, Leigh 증후군에서는 주로 안진, 사시 등의 소견에 대한 보고들이 있었다⁸⁾. 본 연구에서도 전체 대상의 Leigh 증후군 환자 중 안과적 증상으로는 시력 이상이 가장 높은 빈도로 관찰되었고, 그 외에 안진, 사시, 안검 하수, 안근 마비가 관찰되었는데, 이런 안과적 증상의 빈도는 검사자의 능력이나 환자의 협조 정도에 따라 차이가 날 것으로 추정된다. 이런 안과적 증상 보다는 동공 확대 후 안과 전문의가 시행한 안저 검사가 보다 객관적인 것으로 판단되는데, 이번 연구의 환자군에서는 안저 검사 상 17명(70.8%)에서 이상 소견이 관찰되었다. 안과적 증상에서 이상 소견이 보인 환자가 11명(45.8%)이었던 결과와 비교하면, 안저 검사는 증상이 외형적으로 뚜렷하지 않은 많은 경우에서 좀더 정확한 안과적 이상 관련 유무를 확인할 수 있는 유용한 방법이다. 이는 무증상의 사립체 질환 환자에서도 적극적인 안과적 진찰과 검사가 중요함을 나타낸다.

사립체 질환에서 안과 관련 증상이 발생하는 원인으로 명확한 설명은 많지 않다. 하지만, 망막 색소 상피는 대사적으로 에너지 활성화도가 높은 세포 형태로, 많은 사립체를 포함하고 있으며, 결국 DNA 수준의 이상에 의해 사립체의 에너지 생성에 이상이 발생하였을 때 영향을 받기 쉬운 것으로 추정된다^{17, 18)}. 또한 안저 검사 결과에서 망막의 색소침착이 가장 흔한 소견이었는데, 이는 DNA의 손상 후 저산소 환경에 세포가 노출되어 결국 사립체에서 산화적 스트레스가 발생되고 이후 산소 유리기에 의해 다시 DNA 손상이 가속화되어 계속적인 망막 변성이 일어난다고 알려져 있다¹⁹⁾.

이번 연구의 환자군에서 사립체 호흡 연쇄 복합체의 효소 활성화도 결함이 1번 복합체 결함과 4번 복합체 결함으로 나타났는데, 이런 결과를 바탕으로 두 군으로 분류하여 안과적 증상과 안저 검사 소견의 차이를 통계학적으로 확인하였으나 유의한 차이는 발견되지 않았다 지금까지 사립체 질환에서 여러 가지 안과 관련 증상과 소견이 보고되었지만, 그 증상 각각이 얼마나 사립체 질환의 예후와 연관을 가지는지에 대한 보고는 없는 상태이다^{7, 8)}. 이는 사립체 질환이 가지고 있는 분자 유전학적 그리고 임상적 다양성에도 원인이 있을 것으로 추정된다. 또한 안과적 증상 자

체가 중증의 정도에 따라 분류하기 어려운 현실적인 문제가 관련이 될 것으로 판단된다. 이번 연구에서도 안저 검사에서도 여러 가지 다양한 소견이 관찰되었지만, 이런 소견 역시 질환의 중증 정도와의 연관지어 판단하기는 어렵다. 앞으로 사립체 질환의 임상 양상에 대해서 좀더 정확한 기술과 정도에 대한 평가 방법 연구가 필요하다.

본 연구는 환자군의 빈도상 희귀 질환이 보여주는 기본적인 제한점을 가지고 있으며, 전향적인 연구가 아니라는 한계점이 있다. 하지만, 사립체 질환이 여러 장기의 다양한 증상을 나타내고, 안과적 관련성이 중요한 증상 중에 하나임을 고려한다면, 안과적 증상이 뚜렷하지 않은 환자에서도 안과 전문의에 의한 객관적인 안저 검사가 안과적 이상을 찾아낼 수 있는 중요한 선별검사일 수 있음을 나타낸다. 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 기대되며, 사립체 질환에서 안과적 증상과 관련된 위험 요인을 발견한다면 좀더 상황에 맞는 선별적인 검사가 진행될 수 있을 것으로 판단된다.

요 약

목적: 사립체 질환의 종류 중 대표적으로 알려진 Leigh 증후군 환아에서 안과적 증상의 종류와 실제 안과 진료에서 시행한 안저 검사 결과를 분석하였다.

방법: 사립체 호흡 연쇄 복합체 결함을 진단받고 임상적으로 Leigh 증후군의 기준에 합당한 환아 중에서 안저 검사를 시행하였던 24명을 대상으로 하였다. 대상 환아 들의 임상 양상과 안과적 증상, 안저 검사 결과를 후향적으로 분석하였다.

결과: 24명의 Leigh 증후군 환아 중 안과적 증상이 있는 경우가 11명(48%)이었고, 특히 증상이 발견되지 않았던 경우가 13명(54.2%)이었다. 이상 증상으로는 시력 이상이 5명(20.8%)로 가장 많았다. 안저 검사 결과에서 이상 소견이 17명(70.8%)에서 관찰되었으며, 다양한 이상 소견 중에서 망막의 색소침착이 9명(37.5%)로 가장 많았다.

결론: 사립체 질환에서 안과적 증상이 뚜렷하지 않은 환자에서도 안저 검사가 안과적 이상을 찾아낼 수 있는 중요한 선별검사일 수 있으며, 앞으로 안과적 증상과 관련된 위험 요인을 발견한다면 좀더 상황에 맞는 선별적인 검사가 진행될 수 있을 것으로 판단된다.

References

1) Oldfors A, Tulinius M. Mitochondrial encephalomyopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:217-27.

2) Schmiedel J, Jackson S, Schafer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol* 2003;250:267-77.

3) Lee YM, Kang HC, Lee JS, Kim SH, Kim EY, Lee SK, et al. Mitochondrial respiratory chain defects: underlying etiology in various epileptic conditions. *Epilepsia* 2008;49:685-90.

4) Kang HC, Kwon JW, Lee YM, Kim HD, Lee HJ, Hahn SH. Nonspecific mitochondrial disease with epilepsy in children: diagnostic approaches and epileptic phenotypes. *Childs Nerv Syst* 2007;23:1301-7.

5) Fadic R, Johns DR. Clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Semin Neurol* 1996;16:11-20.

6) Debray FG, Lambert M, Chevalier I, Robitaille Y, Decarie JC, Shoubbridge EA, et al. Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases. *Pediatrics* 2007;119:722-33.

7) Mullie MA, Harding AE, Petty RK, Ikeda H, Morgan-Hughes JA, Sanders MD. The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. A study of 22 cases. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1825-30.

8) Rose LV, Rose NT, Elder JE, Thorburn DR, Boneh A. Ophthalmologic presentation of oxidative phosphorylation diseases of childhood. *Pediatr Neurol* 2008;38:395-7.

9) Michaelides M, Moore AT. The genetics of strabismus. *J Med Genet* 2004;41:641-6.

10) Bau V, Zierz S. Update on chronic progressive external ophthalmoplegia. *Strabismus* 2005;13:133-42.

11) Schoser BG, Pongratz D. Extraocular mitochondrial myopathies and their differential diagnoses. *Strabismus* 2006;14:107-13.

12) Isashiki Y, Nakagawa M, Ohba N, Kamimura K, Sakoda Y, Higuchi I, et al. Retinal manifestations in mitochondrial diseases associated with mitochondrial DNA mutation. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:6-13.

13) Mojon D. Eye diseases in mitochondrial encephalomyopathies. *Ther Umsch* 2001;58:49-55.

14) Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neurol* 2004;11:163-86.

15) Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gerard B, Rotig A, Saudubray JM, et al. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* 1994;228:35-51.

16) Chee M, Yang R, Hubbell E, Berno A, Huang XC, Stern D, et al. Accessing genetic information with high-density DNA arrays. *Science* 1996;274:610-4.

17) Jarrett SG, Lin H, Godley BF, Boulton ME. Mitochondrial DNA damage and its potential role in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:596-607.

18) Ballinger SW, Van Houten B, Jin GF, Conklin CA, Godley BF. Hydrogen peroxide causes significant mitochondrial DNA damage in human RPE cells. *Exp Eye Res* 1999;68:765-72.

19) Jarrett SG, Boulton ME. Poly(ADP-ribose) polymerase offers protection against oxidative and alkylation damage to the nuclear and mitochondrial genomes of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmic Res* 2007;39:213-23.