



편안의 제2형 과립각막이상증 소견과 반대안의 점과 지도 모양의 비전형적인 표현형으로 시작된 제1형 격자각막이상증 1예

A Case of Lattice Corneal Dystrophy Type 1 Initially Showing Phenotypic Characteristics of Granular Corneal Dystrophy Type 2 in One Eye and Dot and Map Lesions in the Contralateral Eye

최문정¹ · 민지상^{2,3} · 김응권^{3,4}

Moonjung Choi, MD¹, Ji Sang Min, MD, PhD^{2,3}, Eung Kweon Kim, MD, PhD^{3,4}

국민건강보험공단 일산병원 안과¹, 시기능개발연구소, 연세대학교 의과대학 안과학교실²,
각막이상증연구소, 연세대학교 의과대학³, 새빛안과병원⁴

Department of Ophthalmology, National Health Insurance Service Ilsan Hospital¹, Goyang, Korea

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, Yonsei University College of Medicine², Seoul, Korea

The Corneal Dystrophy Research Institute, Yonsei University College of Medicine³, Seoul, Korea

Saevit Eye Hospital⁴, Goyang, Korea

Purpose: Lattice corneal dystrophy type 1 (LCD1) typically presents with linear lesions in the corneal stroma. We report an atypical case of a patient with LCD type 1, who exhibited granules and deep lines resembling granular corneal dystrophy type 2 (GCD2) in one eye and maps and dots resembling epithelial basement membrane dystrophy (EBMD) in the contralateral eye.

Case summary: A 22-year-old woman presented with progressive visual disturbances. Slit lamp examination revealed sub-epithelial granular opacities and linear lines in one eye and maps and dots in the other eye. Peripheral blood was collected, and genomic sequencing of *transforming growth factor β-induced protein (TGFB1)* was performed to identify any mutations. The sequencing revealed a heterozygous Arg124Cys (R124C) mutation, which is diagnostic for LCD1. Serial examinations over the years indicated a spontaneous reduction in the granular deposits and an increase in the lattice component, illustrating the progression of the phenotypic traits associated with LCD.

Conclusions: Although the R124C mutation of *TGFB1* is known to be associated with LCD1, it can manifest clinical characteristics similar to GCD2 or EBMD in the early stages of the disease. Genetic testing is recommended for definitive diagnosis in cases of *TGFB1*-related corneal dystrophies.

Ann Optom Contact Lens 2025;24(1):34-38

Key Words: Corneal dystrophy, DNA sequencing, Lattice corneal dystrophy type 1

■ Received: 2024. 3. 20.

■ Revised: 2024. 10. 17.

■ Accepted: 2024. 10. 22.

■ Address reprint requests to **Eung Kweon Kim, MD, PhD**
Saevit Eye Hospital, 1065 Jungang-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10447, Korea

Tel: 82-31-900-7700, Fax: 82-31-900-7777
E-mail: eungkkim@yuhs.ac

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

각막이상증은 이전에는 각막침착물의 위치와 모양 등의 표현형으로 구분되었지만 유전자검사가 발달하면서 기존의 분류 및 진단기준이 재정비되었다. 5번 염색체의 장완 (5q31)에 위치한 *transforming growth factor β induced* 유전자(*TGFB1*)의 변이는 여러 가지가 있는데 모두 상염색체 우성 유전의 각막 질환(corneal dystrophy)을 일으키며, 대표적인 경우로는 Arg124Cys (R124C) 변이는 제1형 격자각막

이상증(lattice corneal dystrophy type 1, LCD1), Arg124His (R124H) 변이는 제2형 과립각막이상증(granular corneal dystrophy type 2, GCD2), Arg124Leu (R124L) 변이는 라이스-뷔클러 각막이상증(Reis-Bücklers corneal dystrophy, RBCD), Arg555Trp (R555W) 변이는 제1형 과립각막이상증(granular corneal dystrophy type 1, GCD1) 그리고 Arg555Gln (R555Q)은 벌집모양각막이상증(Thiel-Behnke corneal dystrophy, TBCD)을 유발하는 것으로 밝혀져 있다.¹

제1형 격자각막이상증은 124 코돈이 CGC (아르기닌)에서 TGC (시스테인)로 대체된 상태이며, 생성된 비정상적인 단백질이 각막기질에 침착되어 혼탁을 유발하는 질환으로, 전형적인 경우에 10세 이전에 각막중심부 표면에 얇은 반점(fleck) 형태의 혼탁이 나타나기 시작하고 시간이 지날수록 얇은 선형의 병변이 각막기질에 나타난다.² 처음에는 각막 중심부의 기질 앞쪽에서 시작하여 점차 각막주변부와 기질 깊숙이 진행하는 양상을 보이고 시간이 지날수록 선형 각막침착물 사이에 광범위한 간유리 혼탁(diffuse ground-glass haze)이 생기고 재발성 각막미란도 동반될 수 있다.³ 그러나 *TGFBI* 유전자 내에서 같은 유전자변이를 가지고 있음에도 불구하고 그 표현형에는 차이가 나타나는 것이 일부 보고되어 왔다. R124C 변이를 가진 각막의 경우에도 동일한 R124C 유전자변이를 가지고 있음에도 불구하고 RBCD, TBCD로 인식될 정도의 표현형을 보이면서 격자형 병변을 보이지 않는 사례가 보고되기도 하였다.⁴⁻⁶

저자들은 우안에서는 전형적인 제2형 과립각막이상증에서 매우 흔히 관찰되는 과립형 혼탁과 더불어 약간의 선형 침착물을 보였던 반면, 좌안에서는 비교적 작은 크기의 과립형 혼탁과 일부 지도 모양이 보이는 혼탁이 발견되는 사례를 발견하였고, 제2형 과립각막이상증으로 예비 임상진단 후 확진을 위하여 시행한 유전자검사에서 R124H가 아닌 R124C 유전자변이가 발견되어 제1형 격자각막이상증이 진단된 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

22세 여자 환자가 점진적인 시력 저하로 내원하였다. 어렸을 때부터 가끔 일시적인 눈의 충혈과 급성 통증이 생길 때가 있었다고 하였다. 시력은 양안 각각 20/60으로 측정되었다. 세극등현미경검사상 우안에 전형적인 과립형 각막혼탁과 고리형 병변(ring shaped lesion) 그리고 아주 작은 선형 병변이 관찰되어 제2형 과립각막이상증의 표현형과 비슷한 양상으로 보였다(Fig. 1A). 좌안은 각막상피 표면에 둥근 과립형 혼탁이 보이고, 조금 직경이 작은 점 모양의 다수의 회백색 혼탁들, 그리고 주변부 경계는 불규칙한 비

늦방울 모양의 형상을 보이나 중심은 투명한 회백색 병변도 관찰되었다(Fig. 1B). 일단 임상적으로는 제2형 과립형 각막이상증으로 진단하고, 확진을 위하여 환자의 혈액을 채취하여 *TGFBI* 해당 유전자자리(locus)에 대한 유전자변이 여부를 검사하였다. 검사 결과, 5q31 염색체의 존재하는 *TGFBI* 유전자의 124 코돈에 아르기닌에서 시스테인으로 대체되는 변이를 가진 이형접합자로 확인되었다. 임상진단인 제2형 과립각막이상증과는 다른 별개의 유전자적인 진단이 됨에 따라 혹시 모를 다른 변이의 추가적인 존재를 확인하기 위해 전체 *TGFBI* 유전자에 대한 검사(DNA sequencing)를 진행하였고, 처음 발견된 R124C 변이 외 다른

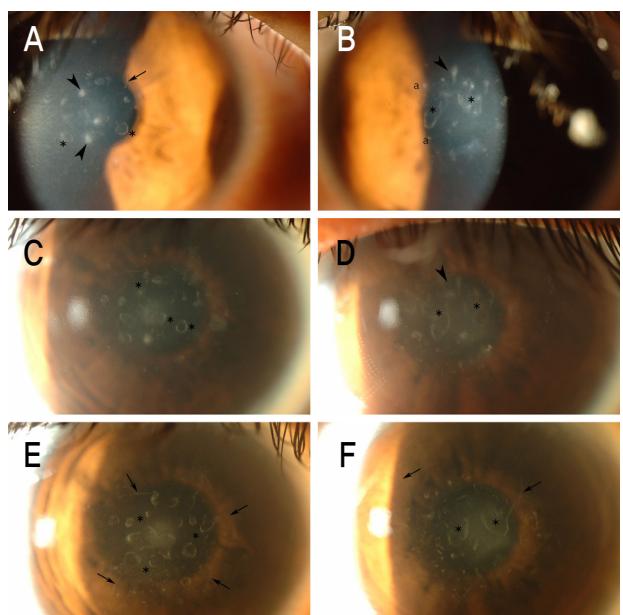


Figure 1. Slit lamp photographs of the patient through the years. Slit lamp photographs from the initial visit depicting the right cornea (A) and the left cornea (B). (A) The right cornea exhibits multiple granular opacities (arrowheads), annular opacities (asterisks), and subtle linear lines (arrow). (B) The left cornea displays granular opacities (arrowhead), irregular gray-white patches resembling map-like lesions (asterisks), and smaller dot-like gray-white subepithelial opacities (letter a). Slit lamp photographs taken 2 years after the initial visit show the right cornea (C) and the left cornea (D). (C) Some granular opacities in the right cornea have resolved, leaving behind annular opacities (asterisks). (D) The dot-like subepithelial deposits in the left cornea have diminished (arrowhead), and the gray-white patch-like lesion has transformed into a confluent, irregular lesion with an opaque boundary and central clearing (asterisks). Slit lamp photographs taken 5 years after the initial visit depict the right cornea (E) and the left cornea (F). Most granular opacities have resolved, resulting in annular opacities (asterisks), and the lattice component has increased in both eyes (arrows).

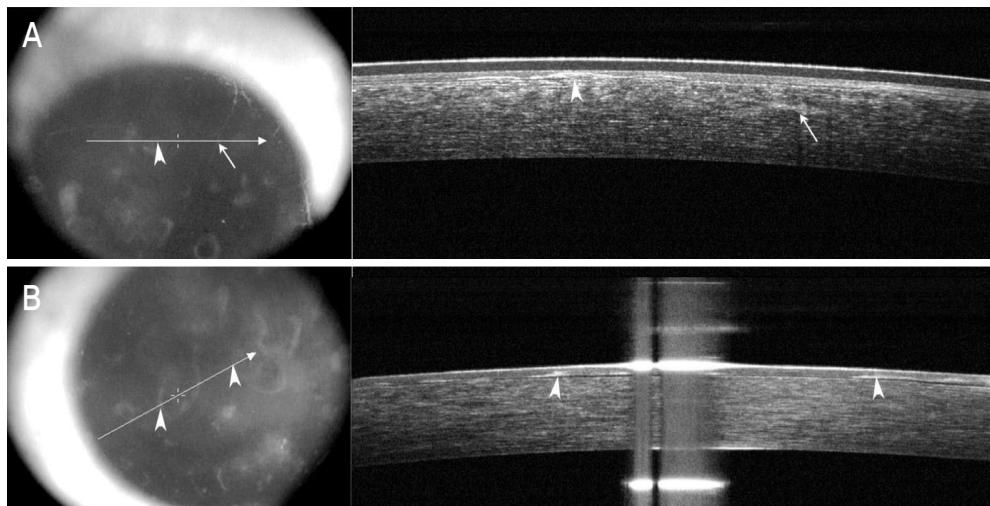


Figure 2. Fourier-domain optical coherence tomography images taken 2 years after the initial visit. (A) The right cornea shows granular opacity (arrowhead) located superficially in the subepithelial region, while the lattice deposit (arrows) is situated in the deeper stroma. (B) The left cornea shows irregular islands of patch-like lesions (arrowheads) in the epithelium and the Bowman's layer.

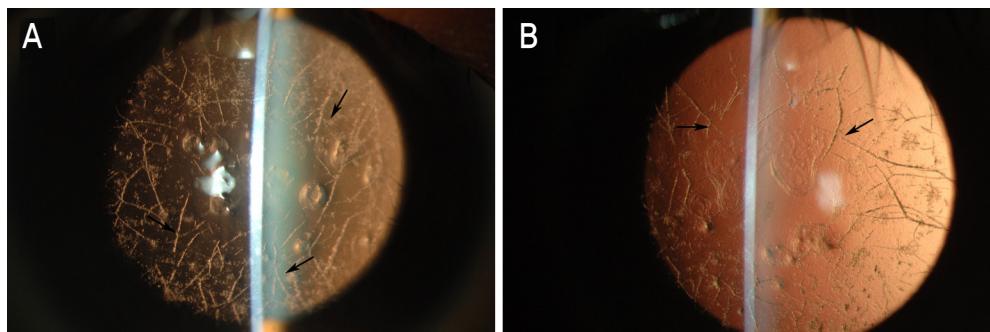


Figure 3. Slit lamp photographs taken 9 years after the initial visit. (A) The right cornea, and (B) the left cornea shows increased lattice components.

유전자변이는 발견되지 않았다.

환자를 경과관찰하던 중 처음 내원 후 2년째 되던 해, 처음 내원시와 비교하여 우안의 일부 과립형 병변은 탈락되어 얇은 테두리의 고리(ring) 병변으로 남아 있었다(Fig. 1C). 좌안의 점상 병변은 일부가 탈락되어 있었고 작고 불규칙했던 비눗방울 병변은 대형 비눗방울 모양으로 병변 변두리가 확장되어 있었다(Fig. 1D). 전안부 optical coherence tomography (OCT) (RTVue-100[®]; Optovue, Fremont, CA, USA)를 촬영하였고 우안의 과립형 혼탁은 상피 하에 위치하였고 격자형 병변은 더 깊이 각막기질에 위치하고 있음을 확인하였다(Fig. 2A). 좌안에서 보인 불규칙한 지도 모양 병변은 각막 상피와 Bowman막 위치에서 관찰되었다(Fig. 2B). 처음 내원 이후 5년째 되는 해 세극등검사를 하였을 때, 우안의 과립형 병변 대부분은 탈락되어 얇은 테두리의 고리(ring) 병변으로 남아 있었고 격자형 혼탁이 늘어

난 모습을 보였으며(Fig. 1E), 좌안의 경우 점 모양 병변들이 감소하고 우안과 마찬가지로 격자형 병변이 증가한 소견을 보였다(Fig. 1F). 처음 내원 이후 9년째 되는 해 retro-illumination 관찰 결과, 우안(Fig. 3A)과 좌안(Fig. 3B) 모두 격자형 병변이 매우 증가한 소견을 보여 제1형 격자각막이상증의 특징적인 임상 소견에 접근하는 모습을 보였다.

고 찰

제1형 격자각막이상증은 학명에서도 알 수 있듯이 격자형 병변을 특징으로 하며 *TGFBI* 유전자의 R124C 변이가 대표적인 원인으로 알려져 있다. 그러나 전형적인 격자형 혼탁 외 각막침착물의 다양한 형태에 대해 보고된 바 있다. 임상적으로 Cogan-like dystrophy 소견을 보인 10세 환아에서 제1형 격자각막이상증이 진단되었다는 보고가 있었으

며,⁷ 격자형 병변을 보이지 않고 각막기질 중심부에 미만형 혼탁(diffuse opacity)과 각막상피미란을 보인 54세 여자 환자에서 *TGFBI* 유전자의 R124C 변이가 발견되었다는 보고도 있었다.⁶ 또한 R124C 유전자변이를 가지고 있었지만 아교 모양물방울이상증(gelatinous drop-like corneal dystrophy)에서 보이는 돌출된 각막상피하 침착물과 제1형 격자각막 이상증에서 보이는 격자형 혼탁을 모두 보여 당시 논문의 저자들이 gelatino-lattice corneal dystrophy로 명명한 사례들도 있었다.⁸ 상피하 지도 모양 혼탁이 5대에 걸쳐 나타나 RBCD의 소견을 보였던 가족에서도 R124L 변이 대신 R124C 변이가 발견되었다고 하였고,⁴ TBCD의 소견을 보인 두 가족에서도 3대에 걸쳐 R124C 변이가 발견된 바도 있다.⁵

Patel et al⁹은 본 증례와 다르고 일반적인 제2형 과립각막이상증의 과립과도 형태가 완전히 다르지만, 저자 자신들이 스스로 과립형 혼탁으로 분류한 병변과 격자형 침착물을 동시에 나타내는 환자에서 R124C 유전자 변이를 확인하였다고 하였으며, 또한 동일 환자의 각막이식수술 후 채취한 각막 절편 병리 소견에서 제2형 과립각막이상증에서 관찰되는 Masson trichrome으로 염색되는 유리질 침착물(hyaline deposit)과 Congo red로 염색되는 아밀로이드 침착물(amyloid deposit) 및 transforming growth factor- β induced protein (TGFB1p) antibody로만 염색되는 상피하 물질을 관찰하였다고 하였다.⁹ 따라서 Patel et al⁹은 그들의 사례가 제1형 격자각막이상증 또는 변형된 제2형 과립각막 이상증으로 분류될 수도 있다고 하면서, 기존의 유전자에 의한 진단 기준과는 다른, 임상 소견과 병리 소견에 의한 분류도 필요할 수 있음을 언급하였다. 한편 위 사례와 비슷하게 제2형 과립각막이상증처럼 앞쪽 기질의 과립형 혼탁과 격자형 침착물을 보인 환자의 각막이식 절편에서 유리질(hyaline)과 아밀로이드(amyloid) 침착물이 모두 발견되었다고 보고한 R124C 유전자 변형 사례도 있었다.¹⁰

본 증례에서는 각막이식을 시행하지 않아 병리 결과는 확인할 수 없었지만, 임상적으로 우안에서 제2형 과립각막 이상증에서 흔히 관찰되는 과립형 혼탁과 격자형 병변이 혼재되어 나타났다. 또한 본 증례에서 보인 좌안의 점 모양 병변과 불규칙 비누방울 모양 병변은 상피바닥막이상증(epithelial basement membrane dystrophy, EBMD)에서 나타나는 점 모양과 지도 모양이 연상될 수도 있고, EBMD에서도 *TGFBI* 유전자변이(L509R, R666S)가 보고된 바도 있어 본 연구진은 *TGFBI* 유전자 전체를 검사하였고 R124C 변이만을 확인하였다.¹¹ 이상과 같이 본 증례의 경우 R124C 변이를 보이지만 현재까지 보고되지 않은 여러 가지 표현형을 보이고 있었다.

본 증례를 포함한 R124C 변이 각막에서 다양한 표현형에 대한 명확한 기전을 설명할 수는 없으나 현재까지 발표된 연구들을 인용하여 추측하면 다음과 같다. R124C가 속해 있는 *TGFBI* 유전자는 각막상피와 각막실질세포에서 발현하는 세포외기질 단백질(extracellular matrix protein)인 TGFB1p (TGFBI 단백질 또는 keratoepithelin)를 코딩하며, 이 단백질은 세포이동(cell migration)과 세포 부착(cell adhesion)에 관여한다고 알려져 있다. Choi et al¹²은 R124H 변이(제2형 과립각막이상증) 동형접합자 환자의 배양된 각막섬유아세포(corneal fibroblast)에서 야생형(wild type)세포에 비해, 발현이 2배 이상 차이 나는 유전자를 555개 발견한 연구 결과를 보고하였다. TGF-beta와 integrin을 통한 신호전달체계에 관여하는 이러한 유전자들의 발현 이상은 세포외기질의 생성과 분해의 균형으로 이루어진 항상성(homeostasis)을 소실시켜 비정상적인 TGFB1p의 침착됨으로써 다양한 각막이상증의 표현형으로 이어질 수 있다고 추측하였다.¹² 또한 Kim et al¹³은 R124H 변이 각막세포에서 미토콘드리아의 변성과 기능 저하를 보고하였다. Han et al¹⁴은 R124H 변이 각막에서 다양한 표현형이 나타나는데 심하지 않는 경우(mild)와 매우 심한 경우(severe phenotype)를 제시하였으며, 또한 western blot으로 측정한 정상 각막의 상피에서의 TGFB1p의 양이 개인 간에 극심한 차이를 보이는 것을 보고하였다. 본 연구진은 본 증례의 각막이상증의 표현형이 다양하게 겹쳐서 일어나는 현상이 R124C 변이와 더불어 이루어지는 본 환자의 독특한 여러 다른 유전자 환경에 기인한 것으로 추측하며, 향후 이러한 다양한 증례가 더욱 추가될수록 R124C 연구에 도움이 될 것으로 생각한다.

결론적으로 본 연구진은 처음 진단 시 제2형 과립각막이상증으로 임상적으로 추정되었으나 유전자검사상 제1형 격자각막이상증으로 진단된 경우를 발견하였다. 본 증례는 초기에는 전형적인 제1형 격자각막이상증과 달리 우안은 제2형 과립각막이상증의 표현형을, 좌안은 점과 비누방울을 연상케 하는 지도 모양을 보였으나 시간이 경과함에 따라 격자각막이상증의 표현형을 많이 보이는 각막 모습으로 변화하였다. 따라서 각막이상증 환자를 진료하는 데 있어 최종적으로는 유전자검사를 시행하는 것이 정확한 진단과 치료에 도움을 주고, 환자와 그 가족의 유전상담(genetic counseling)에 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Han KE, Choi SI, Kim TI, et al. Pathogenesis and treatments of *TGFBI* corneal dystrophies. *Prog Retin Eye Res* 2016;50:67-88.
- 2) Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, et al. IC3D classification of cor-

- neal dystrophies--edition 2. Cornea 2015;34:117-59.
- 3) Lisch W, Seitz B. Lattice corneal dystrophy type 1: an epithelial or stromal entity? Cornea 2014;33:1109-12.
 - 4) Yang QN, Zhao YW, Guo LH, et al. Arg124Cys mutation of the *TGFBI* gene in a Chinese pedigree of Reis-Bücklers corneal dystrophy. Int J Ophthalmol 2011;4:235-8.
 - 5) Chang L, Zhiqun W, Shijing D, et al. Arg124Cys mutation of the *TGFBI* gene in 2 Chinese families with Thiel-Behnke corneal dystrophy. Arch Ophthalmol 2009;127:641-4.
 - 6) Yoshida S, Yoshida A, Nakao S, et al. Lattice corneal dystrophy type I without typical lattice lines: role of mutational analysis. Am J Ophthalmol 2004;137:586-8.
 - 7) Daniel E, Nezzar H, Coulangeon LM, et al. Case report of Cogan-like dystrophy diagnosed as confirmed type I lattice corneal dystrophy in a 10-year-old child. J Fr Ophtalmol 2014;37:e27-31.
 - 8) Nakamura T, Nishida K, Dota A, et al. Gelatino-lattice corneal dystrophy: clinical features and mutational analysis. Am J Ophthalmol 2000;129:665-6.
 - 9) Patel DA, Chang SH, Harocopos GJ, et al. Granular and lattice de-
 - positis in corneal dystrophy caused by R124C mutation of *TGFBI*. Cornea 2010;29:1215-22.
 - 10) Edelstein SL, Huang AJ, Harocopos GJ, Waltman SR. Genotype of lattice corneal dystrophy (R124C mutation in *TGFBI*) in a patient presenting with features of avellino corneal dystrophy. Cornea 2010;29:698-700.
 - 11) Boutboul S, Black GC, Moore JE, et al. A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in *TGFBI/BIGH3*. Hum Mutat 2006;27:553-7.
 - 12) Choi SI, Yoo YM, Kim BY, et al. Involvement of TGF- β receptor- and integrin-mediated signaling pathways in the pathogenesis of granular corneal dystrophy II. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010;51:1832-47.
 - 13) Kim TI, Kim H, Lee DJ, et al. Altered mitochondrial function in type 2 granular corneal dystrophy. Am J Pathol 2011;179:684-92.
 - 14) Han KE, Choi SI, Chung WS, et al. Extremely varied phenotypes in granular corneal dystrophy type 2 heterozygotes. Mol Vis 2012; 18:1755-62.

= 국문초록 =

편안의 제2형 과립각막이상증 소견과 반대안의 점과 지도 모양의 비전형적인 표현형으로 시작된 제1형 격자각막이상증 1예

목적: 제1형 격자각막이상증은 일반적으로 격자형 각막침착물을 보인다. 그러나 한쪽 눈에서는 제2형 과립각막이상증에서 보이는 과립형과 격자형 각막침착물을 보이고, 반대안에서는 상피바닥막이상증에서 관찰되는 점과 지도 모양의 각막침착물을 보인 비전형적 사례를 발견하여 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 22세 여자가 점진적인 시력 저하로 내원하였다. 우안에 과립형 각막흔탁과 격자형 각막침착물이 관찰되었으며, 좌안에는 점과 지도 모양의 각막 병변을 보였다. 환자의 혈액을 채취하여 *transforming growth factor β induced (TGF β)* 유전자검사를 시행하였고, Arg124Cys (R124C) 유전자변이가 발견되어 제1형 격자각막이상증으로 진단하였다. 수년 동안 관찰한 결과 과립형 침착물은 점차적으로 탈락되었고 격자형 침착물이 증가하면서 점차 제1형 격자각막이상증의 전형적인 표현형으로 변화하였다.

결론: *TGFB1*의 R124C 변이는 제1형 격자각막이상증과 관련이 있다고 알려져 있으나 초기에는 다른 각막이상증의 표현형에 가까운 비전형적인 소견을 보일 수도 있다. 따라서 *TGFB1* 관련 각막이상증의 확진에 있어 유전자검사가 중요한 역할을 할 경우가 있다.

〈검안 및 콘택트렌즈학회지 2025;24(1):34-38〉
