Scheie 증후군 환자의 안 소견 1예

Ocular Findings in a Patient with Scheie Syndrome

김민성 · 조인환

Min Seong Kim, MD, In Hwan Cho, MD

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 천안병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Purpose: To report ocular findings in a patient with Scheie syndrome.

Case summary: A 28-year-old male who was diagnosed with Scheie syndrome ten years ago visited our ophthalmology clinic. The man was diagnosed with Scheie syndrome based on normal intelligence, a coarse face, cardiac valve problems, and reduced α -L-iduronidase, heparan sulfate and dermatan sulfate levels on urinalysis. An ophthalmic examination showed that the best-corrected visual acuities were 0.25 and 0.2, while the intraocular pressures were 11 and 12 mmHg, in the right and left eyes, respectively. An anterior segment examination was normal except for corneal clouding (grade II). Fundus examination revealed bony spicule pigmentation in the peripheral retina and vessel attenuation in both eyes. Parafoveal photoreceptor loss was revealed by optical coherence tomography. In addition, scotopic and photopic electroretinographic responses were decreased, and the visual field decreased in accordance with the photoreceptor cell loss.

Conclusions: Clinicians should consider a diagnosis of Scheie syndrome when examining a patient with characteristic ocular findings and general symptoms.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(6):685-689

Keywords: Corneal clouding, Mucopolysaccharidosis, Retinal degeneration, Scheie syndrome

Scheie 증후군은 제1형 뮤코다당증(mucopolysaccharidosis type 1, MPS 1)의 하나로 라이소좀(lysosome)에서 두 가지 뮤코다당류(glycosaminoglycans, GAGs)인 헤파란황산염(heparan sulfate)과 더마탄황산염(dermatan sulfate)을 분해

하는 α -L-iduronidase (IDUA) 효소의 결핍에 의해 뮤코다당류가 체내의 각 기관에 축적되는 상염색체 열성 대사 질환이다.¹⁻³ Scheie 증후군은 제 1형 뮤코다당증 중 가장 경한 형태로 다른 뮤코다당증이 지능 장애와 조기 사망을 일으키는 것과는 달리 정도의 지능 저하와 수명 단축을 보이는 특징이 있다.^{2,3}

Scheie 증후군의 임상증상은 뮤코다당류의 축적에 의해 나타나는데 전신적으로는 만성 진행성의 장기 비대, 뼈와 얼굴 모양 이상, 청각장애, 시각장애, 호흡기장애, 심장기능장애, 관절이상 등이 나타나며, 안구에서는 각막혼탁(corneal clouding), 시신경위축, 녹내장, 망막변성 등이 나타난다(Fig. 1). 최근에는 이런 임상증상의 진행을 늦추기 위해 조혈모세포이식(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)이나 효소 보충 요법(enzyme replacement therapy) 등의 치료가 시도되고 있는데, Scheie 증후군의 기대 수명이 길다

■ Received: 2019. 10. 30. ■ Revised: 2019. 12. 27.

■ Accepted: 2020. 5. 22.

■ Address reprint requests to In Hwan Cho, MD
Department of Ophthalmology, Soonchunhyang University
Cheonan Hospital, #31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu,
Cheonan 31151, Korea
Tel: 82-41-570-2260, Fax: 82-41-576-2262
E-mail: cultares@naver.com

* This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. 2019R1G1A1098872).

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

© 2020 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.

는 것을 고려해 볼 때 질환을 진단하고 치료함이 중요하다.^{4,9} 특히 안과 의사로서 Scheie 증후군의 안과적인 임상 증상을 안다면 검진에서 이를 의심할 수 있을 것이다. 국외에서는 Scheie 증후군의 안과적인 임상양상에 대해 다수가 보고되어 있으나, 현재까지는 국내에 보고된 바가 없어 저자들은 각막혼탁과 망막변성을 동반한 Scheie 증후군 환자를 보고하고자 한다.^{4,8}

증례보고

만 28세 남자 환자가 10여 년 전 Scheie 증후군으로 진단

받고 본원 소아과에서 정기적으로 효소 보충 요법을 시행 받던 중 안과 검진을 위해 외래로 내원하였다. 이학적 검사상 안면 기형을 보였으며, 심초음파에서 대동맥판막 협착증, 대동맥판역류와 승모판막 폐쇄 부전이 관찰되었다. 효소 보충 요법 중 혈액에서 시행한 효소검사에서 α -L-iduronidase가 $1.89 \mu\text{mol/h/L}$ 로 감소되어 있었고, 소변검사에서는 헤파란황산염과 더마탄황산염이 검출되었다.

환자는 안과적 문진상 양안의 시력저하와 야맹증을 호소하고 있었다. 최대교정시력은 우안 0.25, 좌안 0.2로 저하되어 있었으며, 우안 안압은 11 mmHg, 좌안 안압은 12 mmHg로 정상 범위였다. 전안부검사에서는 각막혼탁이 grade II

Figure 1. Systemic (A) and ocular (B) manifestations of Scheie syndrome. (A) The patient systemically has facial abnormalities, hearing loss, pulmonary problems, cardiac valve problems, and skeletal abnormalities. (B) The patient also has several ocular problems such as corneal clouding, optic atrophy and retinal degeneration.

Figure 2. Corneal clouding of grade 2 in a patient with Scheie syndrome. (A) Anterior segment photography of the patient's right eye. (B) Anterior segment photography of the patient's left eye.

Figure 3. Wide fundus photography and optical coherence tomography of a patient with Scheie syndrome. (A, B) Wide fundus photography shows extensive bony spicules and retinal vascular attenuation in the peripheral retina of both eyes. (C, D) Optical coherence tomography of both eyes shows sparing of foveal photoreceptor cells with loss of parafoveal photoreceptor cells.

Figure 4. Visual field examination and full-field electroretinogram of a patient with Scheie syndrome. (A, B) Visual field examination shows visual field constriction. (C, D) Scotopic and photopic electroretinogram shows diminished responses.

로 관찰되었고(Fig. 2), 전방의 깊이나 전방각은 정상이었으며, 홍채의 이상이나 수정체의 혼탁은 관찰되지 않았다.¹⁰

안저검사상 양안의 망막 주변부에서 골소체(bony spicule) 모양의 색소 침착과 망막혈관의 가늘어짐이 관찰되었으며, 시신경은 정상 소견을 보였다(Fig. 3A, B). 빛간섭단층촬영상에서는 황반 중심부의 광수용체는 보존되어 있었으나, 황반 주변부의 광수용체는 소실되어 있었다(Fig. 3C, D). 시야검사에서는 광수용체의 소실과 일치하는 시야 감소를 보였으며(Fig. 4A, B), 망막전위도에서 암순응반응과 명순응반응이 모두 감소해 있었다(Fig. 4C, D). 환자는 현재 효소보충치료를 지속하면서 대증적인 치료와 정기적인 안과 검사를 시행하는 중이다.

고 찰

제1형 뮤코다당증은 4번 유전자에 위치한(4p 16.3) *IDUA* gene의 변이에 의해 α -L-iduronidase 효소의 결핍이 일어나는 질환으로 임상증상의 경중에 따라 Hurler 증후군(MPS 1H, OMIM #607014), Hurler-Scheie 증후군(MPS 1-HS, OMIM #607015)과 Scheie 증후군(MPS 1S, OMIM #6076016)의 세 가지로 분류할 수 있다.¹ 중한 MPS인 Hurler 증후군은 영아기에 증상이 시작되어 10세 이전에 사망하며 지능 저하가 동반되지만, 경한 MPS인 Scheie 증후군의 경우에는 5세 이후에 증상이 발생하여 10대에 진단이 주로 이루어지며, 정도의 지능 저하와 수명 단축을 보인다.^{2,3} 본 증례의 환자의 경우 유전자 검사로 변이를 확인할 수는 없었지만, 효소 보충 요법 중 혈액에서 시행한 효소 검사에서 α -L-iduronidase가 1.89 $\mu\text{mol/h/L}$ 로 감소되어 있었으며, 소변검사에서는 헤파란황산염과 더마탄황산염이 검출되어 제1형 뮤코다당증에 합당한 소견을 보였다. 특히 환자는 지능이 정상이었고, 10대 후반에 처음 진단된 점 등으로 미루어보아 경한 MPS인 Scheie 증후군에 해당하였다.

Scheie 증후군의 임상양상은 라이소좀(lysosome)에서 헤파란황산염과 더마탄황산염이 분해되지 않고 축적됨으로써 발생하며, 본 증례의 환자에서처럼 안면 기형과 심장기능 이상을 동반한다. 환자에서 청각장애, 호흡기장애, 관절 이상 등의 증상은 아직 뚜렷하지 않았는데, 추후 병이 진행되면 이들 증상이 발생할 수 있으므로 주의 깊은 경과 관찰이 필요할 것이다.

Scheie 증후군의 안과 증상 역시 헤파란황산염과 더마탄황산염의 축적에 의해 나타난다. 본 증례의 환자에서는 각막혼탁과 망막변성에 의한 시력저하와 야맹증이 나타났다. 각막혼탁은 뮤코다당류가 각막의 실질에 축적됨으로써 나타나는 것으로 알려져 있으며, 제1형 뮤코다당증 환자의 각

막에서는 정상 각막에 비해 원섬유의 지름(fibril diameter)이 증가하고, 원섬유의 분포(fibril distribution)가 불규칙하다고 보고되어 있다.^{5,11} Sornalingam et al¹²은 각막혼탁이 제1형 뮤코다당증 환자에서 제4형이나 제6형에 비해 심하고, 시력과는 유의한 상관 관계가 없다고 하였다. 만약 각막혼탁이 심하게 진행된 경우에는 전체층각막이식을 통해 시력을 개선시킬 수 있다.⁵

뮤코다당증 환자에서 망막의 변성은 제6형과 제9형을 제외한 아형에서 나타날 수 있다고 알려져 있으며,¹³ 특히 Scheie 증후군이 속한 제1형 뮤코다당증에서 주로 발견되는 것으로 보고되어 있다.¹² Scheie 증후군의 망막변성은 망막색소변성과 유사한 양상을 보인다. Scheie 증후군에서의 망막변성은 뮤코다당류가 망막색소상피세포에 축적되고, 이로 인해 이차적으로 광수용체의 소실이 일어나 발생하는 것으로 알려져 있다.⁸ 초기에는 막대세포가 손상되어 암순응반응의 감소가 나타나며, 변성이 진행되면 원뿔세포가 손상되어 명순응반응의 감소가 동반된다.⁸ 환자는 초기에 야맹증을 호소하고 이후 원뿔세포가 감소되면서 중심시력 저하와 시야감소를 호소한다. 본 증례의 환자에서도 망막색소변성과 유사한 망막 주변부 골소체 모양의 색소 침착, 망막혈관의 가늘어짐과 빛간섭단층촬영에서 광수용체의 소실이 관찰되었다. 또한 망막전위도에서 암순응과 명순응반응의 감소와 시야검사에서 시야의 협착이 관찰되었다. 각막혼탁과 망막변성 이외에도 시신경 위축과 녹내장 등이 Scheie 증후군 환자에서 동반될 수 있으나, 본 증례의 환자에서는 아직 증상이 발현되지 않은 것으로 보이며 추후 정기적인 안과 검사가 필요할 것으로 사료된다.^{6,7}

본 증례에서는 Scheie 증후군에 동반된 각막혼탁과 망막변성에 대해 보고하였다. Scheie 증후군이라는 매우 희귀한 질환에서 보이는 안과 소견이라는 제한점이 있지만, 국내에서는 처음으로 보고하는 것에 의의가 있겠다. 안과 의사로서 이에 대한 지식을 가지고 있다면, 각막혼탁과 망막변성 등의 특징적인 안 소견과 다른 전신 소견을 보이는 환자에서 Scheie 증후군을 의심할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:24.
- 2) Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis* 2010;33:421-7.
- 3) Cimaz R, Vijay S, Haase C, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp*

- Rheumatol 2006;24:196-202.
- 4) Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics 2009;123:19-29.
 - 5) Huang Y, Bron AJ, Meek KM, et al. Ultrastructural study of the cornea in a bone marrow-transplanted Hurler syndrome patient. Exp Eye Res 1996;62:377-87.
 - 6) Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G, Pitz S. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. Pediatr Radiol 2008;38:543-50.
 - 7) Nowaczyk MJ, Clarke JT, Morin JD. Glaucoma as an early complication of Hurler's disease. Arch Dis Child 1988;63:1091-3.
 - 8) Ganesh A, Bruwer Z, Al-Thihli K. An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. Curr Opin Ophthalmol 2013;24:379-88.
 - 9) Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. Clin Ophthalmol 2015;9:1633-44.
 - 10) Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. Ital J Pediatr 2018;44 Suppl 2:125.
 - 11) Alroy J, Haskins M, Birk DE. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I, III and VI. Exp Eye Res 1999;68:523-30.
 - 12) Sornalingam K, Javed A, Aslam T, et al. Variability in the ocular phenotype in mucopolysaccharidosis. Br J Ophthalmol 2019;103:504-10.
 - 13) Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. Surv Ophthalmol 2006;51:1-17.

= 국문초록 =

Scheie 증후군 환자의 안 소견 1예

목적: Scheie 증후군에 동반된 안 소견을 보고하고자 한다.

증례요약: 만 28세 남자 환자로 10여 년 전 Scheie 증후군으로 진단 받고 안과적인 검사를 위해 방문하였다. 지능은 정상이었으며, 안면 기형, 심장 판막 이상, 효소검사에서 α -L-iduronidase의 감소가 관찰되고, 소변에서 헤파란황산염과 더마탄황산염이 검출되었다. 안과 검사에서 양안의 최대교정시력은 우안 0.25, 좌안 0.2로 저하되어 있었으며, 우안 안압은 11 mmHg, 좌안 안압은 12 mmHg으로 정상 범위였다. 환자의 각막에서는 grade II의 각막혼탁이 관찰되었으며, 그 외 전안부 검사는 정상이었다. 안저검사에서 양안의 망막 주변부에서 골소체 모양의 색소 침착과 망막혈관의 가늘어짐이 관찰되었으며, 빛간섭단층촬영에서 광수용체의 소실이 관찰되었다. 망막전위도에서는 암순응과 명순응 반응이 모두 감소되어 있었고, 시야 검사에서는 시야의 감소가 관찰되었다.

결론: 각막혼탁과 망막변성 등의 특징적인 안 소견과 전신 소견을 보이는 환자에서 Scheie 증후군을 의심해 볼 수 있겠다.
(대한안과학회지 2020;61(6):685-689)

김민성 / Min Seong Kim

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 천안병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Soonchunhyang University Cheonan Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine