제1형 신경섬유종증 환자들에서 관찰된 망막미세혈관이상 소견

Retinal Microvascular Abnormalities in Patients with Type I Neurofibromatosis

최형준¹ · 윤정현¹ · 손병재¹ · 황수경^{2,3} · 전보영^{1,2}

Hyung Jun Choi, MD¹, Jung Hyun Yoon, MD¹, Byeong Jae Son, MD¹, Su Kyeong Hwang, MD, PhD^{2,3},
Bo Young Chun, MD, PhD^{1,2}

경북대학교 의과대학 안과학교실¹, 경북대학교 의과대학 뇌과학연구소², 경북대학교 의과대학 소아신경과학교실³

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyungpook National University¹, Daegu, Korea
Brain Science & Engineering Institute, School of Medicine, Kyungpook National University², Daegu, Korea
Department of Pediatric Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University³, Daegu, Korea

Purpose: To evaluate the findings and frequencies of retinal microvascular abnormalities observed in patients with type 1 neurofibromatosis.

Methods: Fundus photographs of 61 patients with type 1 neurofibromatosis and 61 controls without systemic disease or ophthalmic abnormalities were retrospectively compared and analyzed. The presence or absence of retinal microvascular abnormalities in the form of simple vascular tortuosity, corkscrew retinal vessels, and moyamoya-like patterns was confirmed, and the diagnostic sensitivity, diagnostic specificity, positive predictive value, negative predictive value, and diagnostic accuracy for type 1 neurofibromatosis were analyzed.

Results: Retinal microvascular abnormalities were found in 19.7% (12 patients) of the patient group. There was no cases in the control group, thus. The difference between the patient group and the control group was significant ($p = 0.0003$). Of the 12 patients with abnormalities, 10 exhibited simple vascular tortuosity, one had corkscrew retinal vessels, and one exhibited both findings. The diagnostic sensitivity of retinal microvascular abnormalities for type 1 neurofibromatosis was 23.53%, the diagnostic specificity was 100%, the positive predictive value was 100%, and the negative predictive value was 61%. The diagnostic accuracy was 65.18%, which was slightly lower than the 79.5% diagnostic accuracy for the Lisch nodule, but the diagnostic accuracy was comparable to that of neurofibroma (68.03%).

Conclusion: Retinal microvascular abnormalities were observed in 19.7% of type 1 neurofibromatosis patients, of which simple vascular tortuosity was the most common. Considering that retinal microvascular abnormalities were not observed at all in the control group, and the diagnostic accuracy was 65.18%, this type of abnormality could be included as a new ophthalmic clinical feature of type 1 neurofibromatosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(2):266-272

Keywords: Retinal microvascular abnormalities, Type 1 neurofibromatosis

■ Received: 2020. 9. 15. ■ Revised: 2020. 10. 13.

■ Accepted: 2021. 1. 29.

■ Address reprint requests to **Bo Young Chun, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyungpook National University, #130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: 82-53-420-5818, Fax: 82-53-426-6552
E-mail: byjun424@hotmail.com

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

제1형 신경섬유종증은 상염색체 우성 유전질환으로 인종이나 성별과 무관하게 약 2,500명에서 3,300명의 출생아 중 1명에서 발병한다고 알려져 있다.¹⁻³ 제1형 신경섬유종증은 *NF1* 유전자의 비활성 돌연변이로 발생하는데, *NF1* 유전자는 17번 염색체의 장완에 위치하며, 정상적으로는 세포의 성장과 분열을 조절하고 종양억제 기능이 있는 neurofibromin이라는 단백질을 생성한다.³⁻⁶ 따라서, 제1형 신경

섬유종증 환자들에게 *NFI* 유전자의 돌연변이가 발생하면, *neurofibromin*의 생성이 감소함에 따라 리쉬결절이나 신경 섬유종 등의 양성종양이 전신에 다발성으로 발생하며, 피부의 색소침착 및 혈관계의 병변 등을 동반하는 등 다양한 임상적 특징을 보인다.^{7,8}

National Institutes of Health (NIH)에서 발표된 제1형 신경섬유종증의 진단 기준은 다음과 같으며, 6개 이상의 café-au-lait 반점, 2개 이상의 신경섬유종 혹은 1개 이상의 얼기 모양 신경섬유종, 거드랑이나 사타구니의 주근깨, 시신경교종, 2개 이상의 리쉬결절, 특징적인 골 이형성, 직계 가족 내의 가족력 중 2가지 이상이 충족되면 임상적으로 제1형 신경섬유종증의 진단이 가능하다.⁹ 제1형 신경섬유종증에서 나타나는 안과적 소견 중에서는 리쉬결절이 가장 흔하게 보이며, 안검 혹은 안와 내 신경섬유종, 시신경교종, 안검의 담갈색 반점, 선천성 녹내장, 맥락막소결절, 망막색소상피이상 등의 다양한 안과적 소견이 관찰되었다.^{7,10-13}

최근에는 제1형 신경섬유종증 환자에서 망막혈관이상 소견들이 보고되고 있다. 이는 크게 선천망막혈관이상(congenital abnormalities of the retinal vasculature)과 망막미세혈관이상(retinal microvascular abnormalities)으로 나눌 수 있다. Chun et al¹⁴은 과다한 시신경유두혈관(supranumerary optic disc vessels) 혹은 망막혈관의 삼중분지(triple branching of the retinal vasculature)와 같은 선천망막혈관이상 소견이 제1형 신경섬유종증 환자군의 91.7%에서 관찰되었다고 보고하였다. Moramarco et al¹⁵은 단순혈관굴곡(simple vascular tortuosity), 나선상의 망막혈관(corkscrew retinal vessels), 그리고 모야모야형 패턴(moyamoya-like pattern)으로 대표되는 망막미세혈관이상 소견이 제1형 신경섬유종증 환자군의 31.4%에서 관찰되었으며, 이 중 단순혈관굴곡 소견이 가장 많았다고 보고하였다.

국내에서는 신경섬유종증과 동반된 안과적 소견에 대한 연구 및 제1형 신경섬유종증에서 관찰된 선천망막혈관이상 소견에 대한 연구는 있으나,^{7,14} 제1형 신경섬유종증 환자군을 대상으로 한 망막미세혈관이상 소견에 대한 연구는 국내 학술지에 보고된 바 없다. 이에 본 연구에서는 제1형 신경섬유종증 환자에서 관찰된 망막미세혈관이상 소견과 그 빈도에 대해 보고하고자 한다.

대상과 방법

2016년 8월부터 2020년 7월까지 본원 안과를 방문한 제1형 신경섬유종증 환자 총 61명(122안)을 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 본 연구의 프로토콜은 본원 IRB 심사를 통과하였으며 the tenets of the Declaration of

Helsinki에 의해 수행되었다(IRB 승인 번호: 2012-11-028-001). 제1형 신경섬유종증의 진단은 본원 소아신경과에서 NIH의 진단 기준에 따라 이루어졌다.

대상 환자의 의무기록에서 안저촬영사진 결과를 후향적으로 획득하여 분석하였다. 건강하고 전신질환이 없는 대조군을 안과 정기검진을 위해 내원한 대상군에서 환자군의 나이 및 성별과 동일하게 추출하였다. 연구 대상 중에서 협조 불가능으로 안저검사가 불가능하였던 경우, 안과 수술력이 있었던 경우, 안과 외상력이 있었던 경우 혹은 다른 안과적 혹은 전신질환이 동반된 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 대상군 및 대조군은 의무기록을 토대로 나이, 성별, 최대교정시력, 안압, 전안부검사와 안저검사, 굴절검사 및 안과 질환력, 수술력, 그리고 제1형 신경섬유종증의 가족력 유무를 조사하였다.

안저촬영은 산동상태에서 VISUCAM 224 fundus camera (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany)로 시행하였으며 제1형 신경섬유종증 환자군과 대조군 간의 안저촬영 소견에서 나타난 망막미세혈관이상 소견의 종류 및 빈도를 비교분석하였다. 망막미세혈관 이상은 망막정맥의 작은 분지에서 발생한 작고 구불구불한 망막혈관으로 정의되는데, 구불구불한 모양이 소용돌이 형상인 나선상의 망막혈관(corkscrew retinal vessels) (Fig. 1), 구불구불한 혈관의 끝이 연기처럼 흩어지는 형상의 모야모야형 패턴(moyamoya-like pattern), 앞의 2가지를 제외한 단순혈관굴곡(simple vascular tortuosity) (Fig. 2)으로 나뉜다.¹⁵⁻¹⁷ 제1형 신경섬유종증 환자군의 안저촬영에서 나타난 선천망막혈관 이상의 종류 및 빈도를 분석하였다. 선천망막혈관 이상 소견인 과다한 시신경유두혈관(supranumerary optic disc vessels) 및 망막혈관의 삼중분지(triple branching of the retinal vasculature)는 기존의 문헌에 따라 각각 정의하였다.¹⁴ 안저촬영사진 분석은 2명의 안과 전문의(Chun BY, Son BJ)에 의해 각각 독립적으로 이루어졌으며, 망막미세혈관 이상 소견의 종류 및 빈도를 기록하였다. 제1형 신경섬유종증에 대한 망막미세혈관 이상의 진단민감도(diagnostic sensitivity), 진단특이도(diagnostic specificity), 양성예측도(positive predictive value) 및 음성예측도(negative predictive value)와 진단정확도(diagnostic accuracy)를 구하였다. 통계학적 검정은 Medcalc 프로그램을 이용하여 *p*-value가 0.05 미만일 경우를 통계학적으로 유의하다고 간주하였다. 두 군에서 망막미세혈관 이상의 종류는 기술적 방법으로 기록하였고 망막미세혈관 이상의 빈도는 Fisher's exact test로 비교하였다. 검사자 간의 유사도 검증은 Cohen's kappa coefficient로 시행하였다.^{18,19} 환자군에서 나이와 NIH 진단 기준의 개수 및 나이와 망막미세혈관 이상 유무 간의 상관관계를 알아보기

위해 Pearson 상관관계로 분석하였다.

결 과

총 61명의 제1형 신경섬유종증 환자 중 남자는 21명, 여자는 40명이며 평균나이는 14.1세(3-36세)였다. 본원 안과에 정기검진을 위해 내원한 검사자들 중에서, 안과적 이상이 없으며 환자군과 나이 및 성별이 동일한 61명을 추출하여 대조군으로 삼았다. 대조군에서는 NIH에서 설정한 제1형 신경섬유종증의 임상적 진단 기준 7개 중에서 어떠한 소견도 관찰되지 않았다. 환자군과 대조군 사이에서 최대 교정시력, 굴절이상, 안압 등의 임상적 특징은 두 군 간에서 통계적인 차이를 보이지 않았다(Table 1).

환자군에서 리쉬결절은 36명(59%)에서, 시신경교종이 4명(6.6%)에서 관찰되었으며 대조군에서는 두 임상양상이 발견되지 않았다. 환자군에서는 나이와 리쉬결절 유무 간에 통계적으로 의미있는 상관관계를 보이지는 않았다($p=0.0829$). 환자군에서 NIH 진단 기준의 빈도 및 진단 기준에 따른 진단정확도(diagnostic accuracy)를 알아보았다(Table 2). 진단 기준이 2개인 경우가 23명(37.7%), 3개인 경우가 15명(24.6%), 4개인 경우가 13명(21.3%), 5개인 경우가 8명(13.1%), 6개인 경우가 2명(3.3%)이었으며, 나이와 NIH 진단 기준의 개수 간에는 통계적으로 의미있는 상관관계를 보였다($p=0.0148$).

환자의 안저촬영사진에서 단안에 최소 한 개 이상의 망막정맥의 작은 분지에서 발생한 단순혈관굴곡(simple vas-

cular tortuosity), 나선상의 망막혈관(corkscrew retinal vessels), 혹은 모야모야형 패턴(moyamoya-like pattern)의 양상으로 나타나는 작고 구불구불한 양상을 보일 때 해당 환자에서 망막미세혈관이상이 있다고 정의하였다.¹⁵⁻¹⁷ 본 연구에서, 제1형 신경섬유종증 환자군의 19.7% (12명)에서 망막미세혈관이상 소견을 보였다. 대조군의 망막촬영사진에서 망막미세혈관이상을 보이는 경우는 단 한 명도 없었다. 망막미세혈관이상을 보이는 환자 12명 중 11명에서 단순혈관굴곡(simple vascular tortuosity) 양상을 보였으며 1명은 나선상의 망막혈관(corkscrew retinal vessels) 소견을 나타내었고, 1명은 2가지 망막미세혈관이상 소견을 모두 나타내었다. 망막미세혈관이상을 보이는 환자 12명 중 남녀의 비율은 1:1로 동일하였고, 망막미세혈관이상이 단안에 국한된 경우가 6명, 양안에서 모두 관찰된 경우가 6명이었으며, 12명 모두에서 후극부 혹은 망막이측혈관궁(temporal vascular arcades)을 따라 관찰되었다. 12명에서 총 18개의 미세혈관변화가 관찰되었으며, 중심와를 기준으로 황반을 상이측, 하이측, 상비측, 하비측의 총 4구역으로 나누었을 때 미세혈관변화는 상이측 구역에 4개, 하이측 구역에 4개, 상비측 구역에 4개, 하비측 구역에 6개가 관찰되었다. 환자군과 대조군 간의 망막미세혈관이상 유무의 차이를 비교하였을 때 통계적으로 의미있는 차이를 보였다($p=0.0003$). 검사자 간의 일치도를 나타내는 Cohen's kappa coefficient는 1로써, 검사자 간의 이견은 전혀 보이지 않았다.

본 연구에서 관찰된 제1형 신경섬유종증에 대한 망막미세혈관이상의 진단민감도(diagnostic sensitivity)는 23.53%

Figure 1. Corkscrew retinal vessels. The anomaly consisted of minuscule second or third order tortuous venules.

Figure 2. Simple vascular tortuosity. The anomaly consisted of tortuous venules except moyamoya-like pattern and corkscrew retinal vessels.

(95% 신뢰구간[confidence interval, CI] 12.79-37.49)였으며 진단특이도(diagnostic specificity)는 100% (CI 94.13-100)였다. 망막미세혈관이상의 양성예측도(positive predictive value)는 100%였으며, 음성예측도(negative predictive value)는 61% (CI 57.32-64.56)였다. 제1형 신경섬유종증에 대한 망막미세혈관이상의 진단정확도(diagnostic accuracy)는 65.18% (CI 55.60-73.93)였고 이는 본 연구에서 계산한 리쉬결절의 진단정확도인 79.5% (CI 71.25-86.26)보다는 적은 수치이나, 신경섬유종의 진단정확도 68.03% (CI 58.98-76.18)와 필적하는 진단정확도를 보였다(Table 2).

환자군에서 망막미세혈관이상의 존재와 나이 및 성별 간에 의미있는 상관관계는 보이지 않았다($p=0.7864$). 또한 망막미세혈관이상의 존재와 NIH에서 설정한 제1형 신경섬유종증의 임상적 진단 기준 7개 중 어떠한 진단 기준과도 상관관계를 보이지 않았다. 망막미세혈관 이상이 있는 환자들의 평균시력은 정상이었으며, 망막미세혈관 이상이 있는 환자 중 1명에서 허벅지의 정맥혈관기형(venous malformation of thigh) 및 관상동맥의 전반적인 확장 소견(diffuse dilation of coronary arteries)으로 나타나는 전신혈관이상 소견을 관찰할 수 있었다.

본 연구에서 제1형 신경섬유종증 환자들을 대상으로 선천망막혈관이상의 종류와 빈도를 분석하였다. 61명의 환자들 중 과다한 시신경유두혈관(supranumerary optic disc vessels)은 54명(88.5%)에서, 망막혈관의 삼중분지(triple branching

of the retinal vasculature)는 52명(85.2%)에서 관찰되었으며, 상기 2가지 선천망막혈관이상 소견을 모두 보이는 경우는 29명(47.5%)이었다. 망막미세혈관이상을 보이는 12명 중에서 과다한 시신경유두혈관(supranumerary optic disc vessels)은 11명(91.7%), 망막혈관의 삼중분지(triple branching of the retinal vasculature)는 10명(83.3%)에서 관찰되었으며 2가지 선천망막혈관이상 소견을 모두 보이는 경우는 9명(75%)이었다.

고 찰

본 연구에서, 제1형 신경섬유종증 환자군의 19.7% (12명)에서 망막미세혈관이상 소견을 보였다. 대조군의 망막촬영 사진에서 망막미세혈관이상을 보이는 경우는 단 한 명도 없어서 환자군과 대조군 간의 망막미세혈관이상 유무의 차이를 비교하였을 때 통계적으로 의미있는 차이를 보였다($p=0.0003$). 망막미세혈관이상 소견을 보이는 환자 12명 중 11명은 단순혈관굴곡(simple vascular tortuosity) 양상을 보였고, 1명은 나선상의 망막혈관(corkscrew retinal vessels) 소견을 나타내었으며, 1명은 앞서 기술한 2가지 망막미세혈관이상 소견을 모두 나타내었다. 환자군의 나이와 NIH 진단 기준의 개수 간에는 통계적으로 의미있는 상관관계를 보였으나($p=0.0148$), 환자군의 나이와 망막미세혈관이상 존재 간에 의미있는 상관관계를 보이지는 않았다. 제1형 신

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with neurofibromatosis type 1 and healthy controls

Characteristic	Neurofibromatosis type 1 (n = 61)	Controls (n = 61)	p-value
Age (years)	14.1 ± 8.2	14.0 ± 6.3	0.98*
Sex (male:female)	16:32	16:32	1.00†
BCVA (Snellen chart)	20/20 (100)	20/20 (100)	1.00*
Refractive errors (diopters)	-1.53 ± 1.64	-1.43 ± 1.58	0.71*
Intraocular pressure (mmHg)	13.2 ± 2.0	13.0 ± 1.8	0.76*

The results are expressed as means ± standard deviation or as frequency (%) unless otherwise indicated.

BCVA = best corrected visual acuity.

*p-values obtained using student's t-test for independent samples; †p-value obtained using Fisher's exact test.

Table 2. Frequency and diagnostic accuracy of National Institute of Health Diagnostic criteria of neurofibromatosis type 1

	Neurofibromatosis type 1 (n = 61)	Controls (n = 61)	Accuracy
Café-au-lait macules	59/61 (97.0)	1/61 (1.6)	0.975
Freckling	30/61 (49.2)	0/61 (0)	0.746
Lisch nodules	36/61 (59.0)	0/61 (0)	0.795
Optic glioma	4/61 (6.6)	0/61 (0)	0.533
Neurofibromas	22/61 (36.1)	0/61 (0)	0.68
Distinctive osseous lesions	13/61 (21.3)	NA	0.606
First-degree relative affected	26/61 (42.6)	0/61 (0)	0.713

The results are expressed as frequency (%).

NA = not applicable.

경섬유종증에 대한 망막미세혈관 이상의 진단 정확도는 65.18%로, 리쉬결절의 진단 정확도인 79.5%보다 다소 낮았으나, 신경섬유종의 진단 정확도인 68.03%와 필적하는 진단 정확도를 보였다.

제1형 신경섬유종증 환자에서 관찰되는 혈관병증(vasculopathy)의 정확한 병리적 기전은 아직 밝혀지지 않았다. 하지만 정상적인 *NFI* 유전자는 종양을 억제할 뿐만 아니라, 세포의 성장과 분열을 조절하는 발생조절유전자(histogenesis control gene)의 기능도 있음이 알려져 있다.²⁰ Neurofibromin은 혈관의 내피세포 및 평활근 세포에도 발현되는데, neurofibromin은 혈관내피세포의 비정상적인 분열을 억제하는 기능이 있다.^{5,20} 최근 연구에 따르면, 제1형 신경섬유종증 환자에서 *NFI* 유전자의 돌연변이로 인해 neurofibromin이 불충분하게 발현되었을 때 혈관의 내피세포가 비정상적으로 증식하여, 정상적으로 발생 중인 혈관 구조(vascular structure)를 변형시킬 수도 있다.^{5,20,21} 따라서, 저자들은 본 연구에서 관찰된 망막미세혈관 이상 소견의 원인은, 태아의 눈에서 망막혈관계가 정상적으로 발생하는 과정에서, *NFI* 유전자의 변이로 인해 생긴 혈관의 이형성(dysplasia)의 징후 중 하나로 추정한다.^{5,14,20,21}

제1형 신경섬유종증 환자에서 관찰되는 망막미세혈관 이상 소견은 최근 여러 논문에서 보고되어 왔다.^{15-17,22} Muci-Mendoza et al²²은 제1형 신경섬유종증 환자 35명에서 형광안저촬영을 시행하였을 때 12명(37.5%)에서 나선상의 망막혈관 이상(corkscrew retinal vessels)을 관찰하였다고 보고하였다. Parrozzani et al¹⁷은 근적외선 간섭현상을 이용한 광간섭단층촬영장비(near-infrared reflectance retinography using the spectral domain optical coherence tomography, NIR-OCT)로 제1형 신경섬유종증 환자들의 안저사진을 촬영하였을 때, 294명 중 18명(6.1%)에서 작고 구불구불한 모양의 망막미세혈관 이상을 관찰하였다. 이때 관찰된 망막미세혈관 이상 유무는 나이 및 성별과 무관하였고 제1형 신경섬유종증의 다른 임상 소견과도 상관관계를 보이지 않았다.¹⁷ 최근 Moramarco et al¹⁵은 NIR-OCT로 제1형 신경섬유종증 환자들의 안저사진을 촬영하였을 때 334명 중 105명(31.4%)에서 망막미세혈관 이상을 발견하였다고 보고하였다. 관찰된 망막미세혈관 이상 소견 중 단순혈관굴곡(simple vascular tortuosity) 모양이 제일 흔하게 관찰되었으며, 망막미세혈관 이상의 존재는 환자의 나이 및 신경섬유종의 존재와 양의 상관관계를 나타내었다.¹⁵

본 연구에서 관찰된 제1형 신경섬유종증 환자들의 망막미세혈관 이상의 빈도는 19.7%로, Muci-Mendoza et al²²이 보고한 37.5% 및 Moramarco et al¹⁵의 연구에서 관찰된 빈도 31.4%보다는 낮았다. 이는 위의 연구들에서는 안저촬영

시 사용한 장비가 형광안저촬영 또는 NIR-OCT로, 본 연구에서 사용한 단순안저촬영 장비와 해상도를 비교하였을 때 전자의 해상도가 우수하므로 본 연구에서의 빈도가 실제로 적게 관찰되었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 본 연구의 환자군의 평균 연령은 14세로 Muci-Mendoza et al²²이 보고한 평균 연령인 25세보다 낮고, Moramarco et al¹⁵의 연구에서 대상 환자의 83%가 17세 이상이었으며 망막미세혈관 이상의 존재가 환자의 나이와 양의 상관관계를 보였다는 것을 고려하면 본 연구에서 관찰된 망막미세혈관 이상의 낮은 빈도는 본 환자군의 나이가 다른 연구보다 상당히 어리기 때문으로 생각된다. 반면, Parrozzani et al¹⁷은 제1형 신경섬유종증 환자 294명의 망막미세혈관 이상의 빈도는 6.1%였다고 보고하였으며, 이는 타 연구들에서 관찰된 빈도보다 낮음에도 불구하고 망막미세혈관 이상 소견이 300명의 건강한 대조군에서는 전혀 발견되지 않았으므로, 망막미세혈관 이상은 제1형 신경섬유종증의 특이한 안과적 소견에 추가되어야 한다고 주장하였다.

제1형 신경섬유종증 환자의 안저사진에서 선천망막혈관 이상 소견이 최소 하나 이상 발견된 경우는 본 연구에서 90.2%였으며 이는 기존 연구에서 보고된 91.7%와 유사한 결과를 나타내었다.¹⁴ 하지만 기존에 보고된 선천망막혈관 이상의 빈도에 비해 본 연구에서 관찰된 망막미세혈관 이상의 빈도는 19.7%로 확연한 차이를 보였다. 본 연구에서는 망막미세혈관 이상의 존재가 환자의 나이와 상관관계가 없었으나, 보다 많은 환자군을 대상으로 시행한 Moramarco et al¹⁵의 연구에서 망막미세혈관 이상의 존재가 환자의 나이와 양의 상관관계를 보였음을 고려하면, 망막미세혈관 이상은 선천망막혈관 이상과 달리 제1형 신경섬유종증의 다른 임상양상들처럼 후천적으로 발생할 것으로 추정된다. 각각의 정확한 병리학적 기전은 아직 알려져 있지 않으나, 망막미세혈관 이상을 보이는 경우에서 2가지 선천망막혈관 이상 소견을 모두 보이는 빈도 75.0%가 기존 연구에서 보고된 45.8%보다 높음을 고려하면,¹⁴ 혈관의 이형성이 발생학적 단계에서 일어날 뿐만 아니라 생후 지속적으로 발생할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점으로는 안저촬영을 위해 사용한 VISUCAM 224 (Carl Zeiss Meditec AG)의 촬영 범위는 중심망막 45° 이내만 포함하고 있으므로, 주변망막의 망막미세혈관 이상 유무를 확인하는 것은 불가능하였다. 또한 근적외선 간섭현상을 이용한 NIR-OCT의 부재로 제1형 신경섬유종증에서 발생할 수 있는 맥락막 소결절의 유무를 알 수 없었으며, 망막미세혈관 이상이 실제 빈도보다 적게 관찰되었을 가능성 또한 배제할 수 없다. 또한 본 연구의 대조군에서는 망막미세혈관 이상이 전혀 관찰되지 않았으나, 이는 대조군

의 수가 다른 연구¹⁵에 비해 상대적으로 적은 것이 원인이 될 수도 있을 것이다. 마지막으로, 망막미세혈관 이상이 존재하는 환자군에서 전신적 혈관병증(systemic vasculopathy)의 유무를 알아보았을 때 단 1명에서 관찰되었다. 따라서 본 연구에서 망막미세혈관 이상의 존재와 전신혈관병증 간의 상관관계는 보이지 않았으나, 환자군의 평균연령이 14세임을 고려하면 장기적으로 관찰하였을 때 추후 전신적 혈관병증이 발생할 가능성을 완전히 배제할 수 없다.

결론적으로, 본 연구는 제1형 신경섬유종증 환자들을 대상으로 안저촬영을 시행하여 관찰된 망막미세혈관이상 소견의 빈도 및 그 양상을 국내 학술지에 처음으로 보고한다는 것에 의의가 있다. 제1형 신경섬유종증 환자에서 관찰된 망막미세혈관이상 소견의 보다 정확한 빈도를 알기 위해서는 충분히 많은 환자들을 대상으로 다기관에서 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Huson SM, Hughes RA. The neurofibromatosis: a pathogenetic and clinical overview. Chapman & Hall Medical, 1994;253-74.
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, et al. Neurofibromatosis type 1 revisited. Pediatrics 2009;123:124-33.
- Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997;278:51-7.
- Zehou O, Fabre E, Zelek L, et al. Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review. Orphanet J Rare Dis 2013;8:127.
- Zhang H, Hudson FZ, Xu Z, et al. Neurofibromin deficiency induces endothelial cell proliferation and retinal neovascularization. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59:2520-8.
- Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990;62:187-92.
- Bang JS, Yang HS, Ahn JH, et al. Ophthalmic manifestations in patients with neurofibromatosis. J Korean Ophthalmol Soc 2008;49:1829-38.
- Friedman JM. Neurofibromatosis 1: Clinical manifestations and diagnostic criteria. J Child Neurol 2002;17:548-54.
- National Institutes of Health Consensus Development. Neurofibromatosis. Conference statement. Arch Neurol 1988;45:575-8.
- Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Ann Neurol 2007;61:189-98.
- Lubs ML, Bauer MS, Formas ME, Djokic B. Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. N Engl J Med 1991;324:1264-6.
- Viola F, Villani E, Natacci F, et al. Choroidal abnormalities detected by near-infrared reflectance imaging as a new diagnostic criterion for neurofibromatosis 1. Ophthalmology 2012;119:369-75.
- Goktas S, Sakarya Y, Ozcimen M, et al. Frequency of choroidal abnormalities in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2014;51:204-8.
- Chun BY, Yoon JH, Son BJ, et al. Congenital abnormalities of the retinal vasculature in neurofibromatosis type 1. Sci Rep 2020;10:12865.
- Moramarcio A, Miraglia E, Mallone F, et al. Retinal microvascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. Br J Ophthalmol 2019;103:1590-4.
- Moramarcio A, Giustini S, Miraglia E, Sacchetti M. SD-OCT in NIR modality to diagnose retinal microvascular abnormalities in neurofibromatosis type 1. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2018;256:1789-90.
- Parrozzani R, Pilotto E, Clementi M, et al. Retinal vascular abnormalities in a large cohort of patients affected by neurofibromatosis type 1: a study using optical coherence tomography angiography. Retina 2018;38:585-93.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33:159-74.
- Fleiss JJ, Cohen J. The equivalence of weighed kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. Educ Psychol Meas 1973;33:613-9.
- Riccardi VM. Neurofibromatosis type 1 is a disorder of dysplasia: the importance of distinguishing features, consequences, and complications. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2010;88:9-14.
- Bajaj A, Li QF, Zheng Q, Pumiglia K. Loss of NF1 expression in human endothelial cells promotes autonomous proliferation and altered vascular morphogenesis. PLoS One 2012; 7:e49222.
- Muci-Mendoza R, Ramella M, Feunmayor-Rivera D. Corkscrew retinal vessels in neurofibromatosis type 1: report of 12 cases. Br J Ophthalmol 2002;86:282-4.

= 국문초록 =

제1형 신경섬유종증 환자들에서 관찰된 망막미세혈관이상 소견

목적: 제1형 신경섬유종증 환자에서 관찰되는 망막미세혈관이상 양상과 빈도를 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 제1형 신경섬유종증 환자 61명과 전신질환 및 안과적 이상이 없는 대조군 61명의 안저촬영사진을 후향적으로 비교 분석하였다. 단순혈관굴곡, 나선상의 망막혈관, 모야모야형 패턴 양상으로 나타나는 망막미세혈관이상 유무를 확인하였고, 제1형 신경섬유종증에 대한 진단민감도, 진단특이도, 양성예측도, 음성예측도 및 진단정확도를 분석하였다.

결과: 환자군 중 19.7% (12명)에서 망막미세혈관 이상이 있었으며, 대조군에서는 해당되는 경우가 없어서, 환자군과 대조군 간 망막미세혈관이상 유무는 의미있는 차이를 보였다($p=0.0003$). 망막미세혈관 이상을 보이는 환자 12명 중 11명은 단순혈관굴곡 양상이, 1명은 나선상의 망막혈관 양상이 관찰되었으며 1명은 2가지 소견 모두 나타내었다. 제1형 신경섬유종증에 대한 망막미세혈관 이상의 진단민감도는 23.53%, 진단특이도는 100%, 양성예측도는 100%, 음성예측도는 61%였다. 진단정확도는 65.18%로, 리쉬결절의 진단정확도인 79.5%보다 다소 낮았으나, 신경섬유종증의 진단정확도인 68.03%와 필적하는 진단정확도를 보였다.

결론: 제1형 신경섬유종증 환자군의 19.7%에서 망막미세혈관 이상이 관찰되었으며 이 중 단순혈관굴곡 양상이 가장 많았다. 망막미세혈관 이상이 대조군에서는 전혀 없었고, 진단정확도가 65.18%임을 고려하면 이는 제1형 신경섬유종증의 새로운 안과적 임상양상에 포함될 수 있을 것이다.

〈대한안과학회지 2021;62(2):266-272〉

최형준 / Hyung Jun Choi

경북대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, School of
Medicine, Kyungpook National University