

신경섬유종증의 안과적 소견

방재순 · 양홍석 · 안재홍 · 국경훈 · 장윤희

아주대학교 의과대학 안과학교실

목적: 신경섬유종증의 안과적 소견과 그 빈도에 대하여 알아보려고 한다.

대상과 방법: 2001년 11월에서 2008년 1월까지 본원 안과를 방문한 환자 중 신경섬유종증의 진단 기준을 충족하는 153명을 대상으로 후향적 연구를 시행하였다.

결과: 남자 77명, 여자 76명이며 평균 나이는 20.44 ± 14.34 세이고 신경섬유종증 제1형 112명, 제2형 6명, 분절 제1형 35명이었다. 신경섬유종증 제1형에서는 리쉬소결절(52.68%), 고도근시(14.29%), 안와 내 열기형 신경섬유종(4.46%), 담갈색반점(4.46%), 시신경아교종(3.58%)의 순으로 관찰 되었다. 제2형에서는 망막전막(33.33%), 후낭하백내장(16.67%), 리쉬소결절(16.67%), 시신경유두부종(16.67%), 시신경아교종(16.67%)의 순으로 관찰되었고 분절형 제1형에서는 리쉬소결절(25.71%)이 가장 흔하게 관찰되었다.

결론: 신경섬유종증 제1형에서 가장 흔하게 관찰되는 리쉬소결절은 이전 서양에서 발표된 연구보다는 드물게 관찰되었다. 제2형에서는 망막전막과 후낭하백내장의 빈도가 높았다.

〈대한안과학회지 2008;49(11):1829-1838〉

중추 신경계나 피부는 모두 발생 과정에서 외배엽의 기원을 보인다.¹⁻⁵ 따라서 특정 신경계의 이상과 피부 증상이 동반되는 경우가 있으며 신경섬유종증, 결절경화증, 스티지-웨버증후군 등의 질환군을 피부 신경 증후군이라 구분하게 된다.¹⁻⁵ 눈의 구조물 중 수정체, 각막상피, 결막상피, 속눈썹, 마이봄샘, 물샘, 짜이스샘, 눈물샘, 덧눈물샘, 눈물길은 표면 외배엽에서 기원하며 망막, 망막색소상피, 섬모체상피, 홍채상피, 동공괄약근, 시신경섬유 등이 신경 외배엽에서 기원하는 등 대부분의 눈 속 기관이 외배엽 기원이다.¹⁻⁵ 이에 따라 눈의 이상과 신경계의 이상이 동반되어 발현되는 질환이 있으며 대표적인 질환이 신경섬유종증이다.

신경섬유종증은 상염색체 우성 유전 질환으로 중추 신경계, 말초 신경계뿐만 아니라 피부, 뼈, 내분비계, 소화기계, 혈관계 등을 침범하는 등 그 임상 양상이 다

양한 것으로 알려져 있다.⁴ 보통 임상 양상에 따라 제1형과 제2형으로 분류하게 된다. 제1형 신경섬유종증은 중추와 말초 신경계에 다발성의 종양이 발생하며 피부의 색소 침착, 혈관계와 내장기관의 병변을 동반하는 특징이 있다. 2,500명에서 3,300명의 출생아 중 1명에서 발병한다고 알려져 있고 절반 정도의 환자에서 산발성으로 발생한다.^{1-3,5-7} 현재 제1형 신경섬유종증의 진단은 1988년 National Institute of Health consensus development conference에서 발표된 진단 기준(Table 1)⁸이 이용되고 있으며 7가지의 진단 기준 중 2가지 이상이 충족되면 제1형 신경섬유종증으로 진단된다. 제2형 신경섬유종증은 양측 전정신경집종의 발생을 특징으로 하며 전정신경 외에도 다른 뇌신경, 척수 및 피부 신경, 두개 및 척수에도 종양이 발생할 수 있다.^{1-3,5} 제2형 신경섬유종증은 25,000명의 출생아 중 1명에서 발병하며 전체 신경섬유종증의 10% 정도를 차지하는 것으로 제1형 신경섬유종증에 비해 발생 빈도가 낮다. 제2형 신경섬유종증의 진단 기준 중 Manchester group criteria (Table 2)⁹가 가장 진단 민감도가 높은 것으로 알려져 있고 진단 기준 중 1가지 이상이 충족되면 제2형 신경섬유종증이라 진단된다. 그 외에도 신경섬유종증의 진단 기준에는 불충분한 소견을 보이면서 신체의 한 부위이나 장기에만 국한된 경우는 분절 신경섬유종증으로 정의하게 된다.^{10,11}

〈접수일 : 2008년 4월 2일, 심사통과일 : 2008년 7월 2일〉

통신저자 : 장 윤희
경기도 수원시 영통구 원천동 산5
아주대학교병원 안과
Tel: 031-219-5260, Fax: 031-219-5259
E-mail: yhchang@ajou.ac.kr

* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제99회 춘계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

Table 1. Clinical diagnostic criteria for NF*1

1. Six or more café au lait macules (>0.5 cm in children or >1.5 cm in adults)
2. Two or more cutaneous or subcutaneous neurofibromas or one plexiform neurofibroma
3. Axillary or groin freckling
4. Optic pathway glioma
5. Two or more Lisch nodules (iris hamatomas seen on slit lamp examination)
6. Bony dysplasia (sphenoid wing dysplasia, bowing of long bone±pseudoarthrosis)
7. First-degree relative with NF1

Two or more of the above criteria are required for diagnosis

* Neurofibromatosis.

Table 2. Clinical diagnostic criteria for NF*2

1. Bilateral vestibular schwannomas
2. First-degree family relative with NF2 and unilateral vestibular schwannoma or any two of: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, PSLO[†]
3. Unilateral vestibular schwannoma and any two of: meningioma, schwannoma, glioma, neurofibroma, PSLO[†]
4. Multiple meningiomas (two or more) and unilateral vestibular schwannoma or any two of: glioma, schwannoma, neurofibroma, cataract

NF*2 may be diagnosed when one of the criteria is present

* Neurofibromatosis; [†] posterior subcapsular lenticular opacities.

분절 신경섬유종증도 진단기준에 따라 분절 제1형 신경섬유종증과 분절 제2형 신경섬유종증으로 구분할 수 있다. 신경섬유종증에서 나타나는 안과적 소견은 제1형 신경섬유종증에서는 리쉬소결절이 가장 흔하게 관찰되며 안검의 신경섬유종, 안검의 담갈색반점, 신경집종, 선천성 녹내장, 맥락막을 포함하는 포도막과오종, 망막과오종, 망막색소상피 이상, 맥락막흑색종, 결막흑색종, 시신경아교종, 안와신경섬유종, 시신경수막종 등이 관찰된다.^{12,13} 제2형 신경섬유종증에서는 안과적 소견이 제1형에 비해서 드물게 관찰되며 가장 흔한 것이 후낭하백내장 등 초로백내장이다. 그 밖에 황반부 망막전막, 망막과 망막상피세포의 과오종, 안구내의 신경집종, 시신경아교종, 시신경수막종 등이 관찰된다.¹²⁻¹⁴

이처럼 신경섬유종증 환자에서 다양한 안과적 소견이 동반될 가능성이 높다. 국내에서는 신경섬유종증과 동반된 안과적 소견에 대한 증례들이 보고되어 있으나¹⁵⁻¹⁹ 신경섬유종증 환자군을 대상으로 한 연구는 없는 실정이다. 이에 본 연구는 신경섬유종증 환자의 안과적 소견과 그 빈도에 대하여 보고하고자 한다.

대상과 방법

신경섬유종증이 의심되거나 진단되어 2001년 11월

에서 2008년 1월까지 본원 안과를 방문한 총 171명의 환자를 연구 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였다. 제1형과 제2형 신경섬유종증 진단기준에 따라 신경섬유종증의 진단을 확인하였고 총 171명의 연구 대상 중 신경섬유종증의 가족력은 있으나 신경섬유종증의 소견은 보이지 않는 경우가 9명이었고 진단 기준에 일치하지 않는 경우가 9명으로 총 18명이 연구대상에서 제외되었다. 연구 대상은 제1형 신경섬유종증, 제2형 신경섬유종증, 분절 신경섬유종증으로 분류되었다.

대상 환자의 의무기록에서 기본적인 병력, 안과 질환력, 수술력과 함께 신경섬유종증의 가족력 유무, 시력, 안압, 안검, 전안부 검사와 안저 검사, 굴절 검사, 전신 소견, 뇌와 척추의 전산화 단층촬영술, 자기공명영상, 청력 검사, 지능 지수 등을 조사하였다. 조사 결과를 토대로 신경섬유종증에서 나타나는 전신적 소견과 안과적 소견에 대하여 알아보고 성별, 나이, 신경섬유종증의 가족력 유무, 전신적 소견 정도에 따른 안과적 소견 정도 변화에 대하여 분석하였다.

환자의 굴절 이상 정도를 알기 위해 조절마비제 점안 후 타각적 굴절검사를 시행하였고 교정 시력이 0.8 미만인 경우는 자각적 굴절 검사를 이용한 최대 교정 시력을 측정하였다. 사시가 의심되었을 때에는 프리즘 교대 가림검사 등을 이용한 사시각 측정을 추가로 시행하

였다. 시력 측정은 한식 표준 3M용 시시력표를 이용하였고 안압은 비접촉 안압계인 Tonometer Tx-10 (Canon, Japan)을 이용하여 측정하였다.

통계학적 검정은 SPSS (Version 13.0) 프로그램을 이용하여 p -value가 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다. 성별, 신경섬유종증 가족력 유무, 나이군에 따른 신경섬유종증 안과적 소견 정도의 차이는 독립표본 t 검정과 일원배치 분산분석을 이용하였다. 성별, 나이, 신경섬유종증 가족력 유무, 전신적 소견 정도에 따른 안과적 소견 정도의 변화는 피어슨 상관 관계와 Cramer's v 상관관계를 이용하였고 전신적 소견 정도와 가장 관계가 깊은 안과적 소견은 Cramer's v 상관관계로 분석하였다.

결 과

총 153명의 연구 대상 환자 중 남자는 77명, 여자는 76명이며 평균 나이는 20.44 ± 14.34 세(1~58세)였다. 제1형 신경섬유종증은 112명(73.20%)이었고 제2형 신경섬유종증은 6명(3.92%), 분절 제1형 신경섬유종증은 35명(22.88%)이었다(Table 3). 신경섬유종증 1형에 비해 제2형은 11세 이상의 환자가 많았고 ($p=0.000$), 분절 제1형은 10세 이하의 환자가 많았다($p=0.000$)(Fig. 1). 연구 대상 환자 중, 부모형제

Table 3. Characteristics of the group

	NF*1	NF*2	Segmental NF*1
Sex			
Male	54	4	19
(numbers) Female	58	2	16
Age (years)	21.79 ± 13.57	26.00 ± 8.69	15.20 ± 16.36

* Neurofibromatosis.

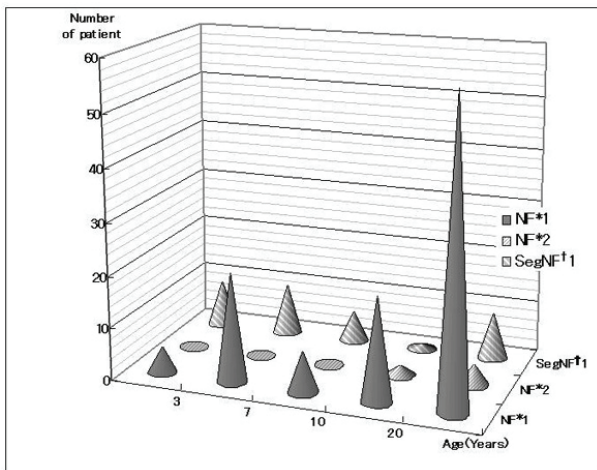


Figure 1. Distribution of age in neurofibromatosis; * Neurofibromatosis; † Segmental neurofibromatosis.

에서 신경섬유종증이 진단된 경우는 제1형 신경섬유종증에서 39명(34.82%), 제2형 신경섬유종증에서 1명(16.67%)이었다.

제1형 신경섬유종증의 진단 기준 중 가장 많이 관찰된 소견은 담갈색반점(104명, 92.86%)(Fig. 2)이고 피하 신경섬유종(78명, 69.64%)(Fig. 3), 주근깨(61명, 54.46%), 리쉬소결절(59명, 52.68%)(Fig. 4), 시신경야교종(4명, 3.58%)(Fig. 5), 골격형성이상(4명, 3.58%)이 관찰되었다. 제2형 신경섬유종증의 진단 기준 중 대상 환자에서 가장 많이 관찰된 소견은 신경섬유종으로 5명(83.33%)에서 관찰되었으며 양쪽의 전정신경집종이 3명(50.00%)에서 관찰되었고 한쪽의 전정신경집종과 시신경 아교종, 수막종, 후낭하백내장이 각각 1명(16.67%)에서 발생하였다. 분절 제1형 신경섬유종증에서는 담갈색반점이 21명(60.00%)에서 관찰되었고 리쉬소결절이 9명(25.71%), 피하 신경섬유종이 5명(14.29%)에서 관찰되었다(Table 4).



Figure 2. The photograph shows a large café au lait spots and freckles.



Figure 3. The photograph shows periorbital subcutaneous neurofibromas.



Figure 4. Anterior segment photograph shows multiple Lisch nodules on iris.

제1형 신경섬유종증 환자에서는, 진단 기준 7가지 중 2가지를 만족시키는 환자가 56명(50.00%)이었고 3가지가 29명(25.89%), 4가지가 20명(17.86%), 5가지가 6명(5.36%), 6가지가 1명(0.90%)이었다. 제2형 신경섬유종증 환자에서는 대상 환자 6명 모두 진단 기준 4가지 중 1가지를 만족하는 환자이었다.

안과적 소견은 제1형 신경섬유종증에서는 리쉬소결절(52.68%)이 가장 흔하게 관찰되었으며 그 밖에 고도근시(14.29%), 안와 내 열기형 신경섬유종(4.46%) (Fig. 6), 안검의 담갈색반점(4.46%), 시신경아교종(3.58%), 안검 내 신경섬유종(2.68%), 결막 내 신경



Figure 5. Unilateral optic glioma (arrow) in an individual affected by neurofibromatosis 1.

섬유종(2.68%) (Fig. 7)이 관찰되었다 (Table 5). 제2형 신경섬유종증 환자에서는 망막전막(33.33%)이 가장 많이 관찰되었으며 후낭하백내장(16.67%), 리쉬소결절(16.67%), 시신경유두부종(16.67%), 시신경아교종(16.67%)이 관찰되었다. 분절 제1형 신경섬유종증에서는 리쉬소결절(25.71%)이 가장 흔하게 관찰되었다. 리쉬소결절은 신경섬유종증 제1형의 66.10%, 제2형의 100.00%, 분절형 제1형의 77.78%에서 양측으로 발견되었다.

Table 4. Clinical manifestations of neurofibromatosis

	NF*1 (%)	NF*2 (%)	Segmental NF*1 (%)
Café-au-lait spots	92.86	16.67	60.00
Cutaneous neurofibroma	69.64	50.00	14.29
Skin-fold freckling	54.46	0.00	0.00
Lisch nodule	52.68	16.67	25.71
Optic glioma	3.58	16.67	0.00
Skeletal dysplasia	3.58	0.00	0.00
Plexiform Neurofibroma	25.90	83.33	2.86
Schwanoma	3.58	66.67	0.00
Meningioma	1.79	16.67	0.00
Disc herniation	13.39	0.00	2.86
Scoliosis	5.36	0.00	5.71
Arachnoid cyst	1.79	0.00	5.71
Other CNS anomalies	Large ventricle, Moyamoya disease, Demyelinating lesions, Venous aneurysm, Granuloma, Dura ectasia, Astrocytoma	Multiple nodules	

* Neurofibromatosis.



Figure 6. The MRI shows a plexiform neurofibroma (arrow) of the left orbit.



Figure 7. The photograph shows a elevated conjunctival neurofibroma.

Table 5. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis

		NF*1 (%)	NF*2 (%)	Segmental NF*1 (%)
Orbit	Plexiform neurofibroma	4.46	0.00	0.00
Lid	Café au lait spots	4.46	0.00	2.86
	Lagophthalmos/Drooping	0.00/0.90	16.67/0.00	2.86
	Entropion	0.90	0.00	0.00
	Plexiform neurofibroma	2.68	0.00	0.00
Conjunctiva	Neurofibroma	2.68	0.00	0.00
Cornea	Corneal opacity	1.79	0.00	0.00
	Corneal mass	0.00	0.00	2.86
	New vessels on cornea	1.79	0.00	0.00
Pupil	Lisch nodule	52.68	16.67	25.71
Lens	Anterior polar cataract	0.90	0.00	0.00
	Cortical opacity	0.90	0.00	0.00
	PSC [†]	0.00	16.67	0.00
Fundus	Retinal hole	3.58	0.00	2.86
	Chorioretinal atrophy	3.58	0.00	0.00
	Lattice degeneration	3.58	0.00	2.86
	Epiretinal membrane	0.90	33.33	2.86
Disc anomaly	High C/D [‡] ratio	2.68	0.00	5.71
	Disc atrophy	1.79	0.00	5.71
	Disc edema	0.00	16.67	0.00
	Optic glioma	3.58	16.67	0.00
EOM [§]	Exotropia	2.68	0.00	0.00
	Exophoria	2.68	0.00	0.00
	Esotropia	0.90	0.00	0.00
High myopia		13.91	12.50	12.50

* Neurofibromatosis; [†] Posterior subcapsular cataract; [‡] Cup to disc ratio; [§] Extraocular muscle.

편측에 리쉬소결절이 발생한 경우에서 리쉬소결절이 있는 눈의 시력 저하나 안압 이상, 형태학적 이상 등 안구와 안와의 이상은 발견되지 않았다. 전체 연구 대상 환자 중 시신경 유두 함몰비가 0.5 이상인 환자가 총 5명(3.27%)이었지만 안압은 모두 양안 20 mmHg 미만이었다.

모든 신경섬유종증 아형에서 성별이나 가족력 유무에 따른 안과적 이상 소견 정도의 차이는 보이지 않았다(Table 6). 제1형 신경섬유종증에서는 안과적 소견이 다양할수록 전신적 소견이 다양한 유의한 양의 상관관계를 보였다. 제1형 신경섬유종증 환자 내에서 전신적 소견과 리쉬소결절 유무가 가장 높은 상관관계(0.895)를 보였으며 안와 내 이상소견(0.878), 시신경 이상(0.683) 순으로 상관관계가 높게 관찰되었다. 환자의 나이에 따른 안과적 소견 정도 증가는 분절 제1형 신경섬유종증에서만 관찰되었다(Table 6).

굴절 검사는 총 207안에서 시행되었고 다양한 분포의 굴절 이상 정도를 보였다. 원시보다는 근시를 가진 경우가 많았으며 -6.00 디옵터 이상의 고도근시는 제1형 신경섬유종증에서 21명(13.91%), 제2형 신경섬유종증에서 1명(12.50%), 분절 제1형 신경섬유종증에서 6명(12.50%)이 관찰되었다(Table 7). 안구매체나 안저 소견이 정상이고 최대교정시력이 0.8 이하이거나 시력 측정 상 두줄 이상의 양안 시력 차이가 있는 경우를 시력저하로 간주하였으며 굴절부등에 따른 시력 저하가 의심되는 환자는 신경섬유종증 제1형에서 5명

(4.46%), 제2형에서 0명(0.00%), 분절 제1형에서 1명(2.86%)이고 모든 환자는 단안 고도근시를 동반하였다. 평균 굴절부등의 정도는 신경섬유종증 제1형에서 10.20 ± 6.32 (2.63~18.00)디옵터, 분절 제1형에서 16.13 ± 0.00 디옵터이었다. 사시에 의한 약시로 생각되는 26세 여자 환자는 굴절부등은 보이지 않았으며 12년 전 사시 교정술을 받은 병력은 있으나 수술 전 가지고 있던 사시각은 알기 어려웠다. 또한 시력 저하의 다른 원인이 발견되지 않고 두개강이나 안와 내 종양으로 인한 각막병증이나 시신경병증으로 시력 저하가 동반된 환자는 신경섬유종증 제1형에서 1명(0.90%), 제2형에서 2명(33.33%)이 관찰되었다.

고 찰

제1형 신경섬유종증의 안과적 소견은 눈의 모든 부분에서 나타날 수 있으며 진단에 가장 중요한 소견은 리쉬소결절과 열기형 신경섬유종, 피하 신경섬유종, 시신경아교종이다.⁷ 그밖에 안검의 담갈색반점과 결막분리증, 시신경 유두의 드루젠, 맥락막모반, 포도막흑색종, 망막 성상교세포 과오종, 선천성 녹내장, 근시 등이 나타날 수 있다.^{7,9}

리쉬소결절은 출생 시에는 나타나지 않다가 만 4세 이후 홍채에 나타나게 되며, 만 4세 이상의 제1형 신경섬유종증 환자의 90~95%정도에서 발견되는 것으로 알려져 있다.²⁰ 이처럼 제1형 신경섬유종증 환자의 대

Table 6. Correlations of ophthalmic manifestations and demographic variables, systemic manifestations

	NF*1 (p value)	NF*2 (p value)	Segmental NF*1 (p value)
Age	0.150 (0.119)	-0.295 (0.570)	0.638 (0.000)
Sex	-0.178 (0.064)	-0.221 (0.674)	0.063 (0.719)
Family history [†]	0.153 (0.112)	0.070 (0.895)	-0.126 (0.471)
Systemic manifestations [‡]	0.291 (0.002)	0.768 (0.074)	-0.530 (0.764)

* Neurofibromatosis; [†] Family history of Neurofibromatosis; [‡] Systemic manifestations of Neurofibromatosis.

Table 7. Distributions of refractory error

Diopter	NF*1 (%)	NF*2 (%)	Segmental NF*1 (%)
+6.00<	0.00	0.00	4.17
+3.00< and ≤+6.00	0.00	0.00	0.00
0.00< and ≤+3.00	21.19	12.50	31.25
0.00≤ and <-3.00	53.64	62.50	52.08
-3.00≤ and <-6.00	11.26	12.50	0.00
-6.00≤	13.91	12.50	12.50

* Neurofibromatosis.

부분에서 나타나기 때문에 제1형 신경섬유종증의 가장 중요하고 유용한 진단 단서가 된다. 인종 간 리쉬소결절의 발현 빈도에 대한 차이는 보고된 바가 없지만 본 연구에서 제1형 신경섬유종증 환자 중 리쉬소결절을 나타내는 환자 빈도(52.68%)는 리쉬소결절이 평균적으로 발생하는^{7,13,20} 만 4세 이상의 환자만을 대상으로 하여도 그 빈도가 54.72%로 이전에 서양에서 발표된 것보다 낮은 것으로 관찰되었다. 그 원인으로는 본 연구가 동양인인 한국인을 대상으로 하였기 때문으로 생각된다. 조직학적인 연구에 의하면 리쉬소결절은 색소세포와 섬유모세포, 비만세포로 이루어져있고 멜라닌세포가 과다 증식하여 생긴 과오종으로 알려져있다.²¹ 한편 동양인과 아프리카계 미국인, 백인의 홍채 내 멜라닌 세포의 숫자와 홍채 크기를 비교한 연구에 의하면 동양인에서는 다른 인종에 비해 멜라닌 세포의 숫자와 홍채 크기가 유의하게 적은 것을 알 수 있었다.²² 따라서 동양인에서 멜라닌 세포수가 서양인보다 유의하게 적기 때문에 멜라닌 세포의 과오종인 리쉬소결절도 동양인에서 적게 발생한 것으로 생각해 볼 수 있다.

안검의 열기형 신경섬유종은 제1형 신경섬유종의 2%에서 발생할 수 있다고 알려져 있다.²³ 이것은 안검 하수를 일으켜서 시축을 막거나 소아에서 약시를 일으킬 수 있다. 또한 안와 내에 열기형 신경섬유종이 발생하면 접형골 발생 이상과 안구 돌출을 일으킬 수 있고²⁴ 소아에게 발생 시 선천성 녹내장을 일으켜 소년증, 시력 상실 등을 일으킬 수 있다.²⁵ 본 연구에서는 제1형 신경섬유종증의 2.68%와 4.46%에서 안검과 안와의 열기형 신경섬유종이 관찰되었다. 안검의 열기형 신경섬유종이 발견된 3명 중 1명에서 경도의 안검 하수가 관찰되었고 안와의 열기형 신경 섬유종이 발견된 5명의 환자 중 1명에서 소년증이 관찰되었다. 안검의 열기형 신경섬유종과 동반된 경한 안검 하수는 시축을 가리지 않아 약시 등이 발생하지 않았다. 하지만 안와 내의 열기형 신경섬유종에서는 접형골 발생 이상과 함께 안구의 형태 이상, 소년증이 발생하였고 -16.50 디옵터의 심한 굴절 이상을 보이며 최대 교정 시력이 안전 수치로 저하되어 있었다.

시신경아교종은 제1형 신경섬유종증에서 관찰되는 두개강 내의 가장 흔한 종양이다.²⁶ 안와 내의 시신경아교종은 안구돌출을 일으킬 수 있고 사시나 시신경 유두 부종, 시신경 위축, 망막중심동맥 폐쇄를 일으켜 시력 상실을 야기할 수 있다. 또한 시신경 교차 부위의 시신경아교종은 특징적인 시야 상실과 함께 주변 뇌실질의 기능 장애로 인해 내분비적 장애를 일으킬 수 있다.²⁶ 본 연구에서는 4명의 환자에서 시신경 아교종이 의심되었지만 이로 인한 시력 저하나 시야 감소 등 안과적 증

상을 호소하는 환자는 없었다. 그러나 시야 검사와 안구 돌출계 검사 등이 시행되지 않았기 때문에 증상이 없는 주변부 시야 결손이나 안구 돌출의 가능성에 대해서는 배제할 수 없었다.

제2형 신경섬유종증에서 보이는 안과적 소견은 제1형 신경섬유종증에 비해 다양하지 않은 것으로 알려져 있다. 가장 흔하게 관찰되는 소견은 후낭하백내장(67%)이며 그 다음으로 망막전막(40%), 시신경초수막종(27%), 시신경아교종(13%) 등이 나타날 수 있다.¹⁰ 본 연구의 제2형 신경섬유종증 환자에서 백내장(16.67%)과 망막전막(33.33%), 시신경아교종(16.67%) 등이 관찰되었다. 17세 남자 환자에서는 신경섬유종이 안면 신경을 침범하여 경한 토기눈증과 각막 병변을 나타내면서 병변 측 최대교정시력이 0.5로 편측의 시력 감소가 관찰되었다. 중추 신경계에서의 여러 종양 발생을 특징으로 하는 제2형 신경섬유종증은 종양에 의한 시신경의 침범으로 직접 시력에 영향을 줄 수도 있지만 본 예와 같이 안면신경마비 등에 의한 각막 병증으로도 시력 저하에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 제2형 신경섬유종증의 대상 환자수는 6명으로 그 숫자가 적기 때문에 진단에 따른 특징적인 소견과 그 빈도에 대하여 신뢰도 있는 결론을 내기에는 부족한 숫자라고 생각된다.

본 연구에서 본질 제1형 신경섬유종증의 안과적 소견은 리쉬소결절(25.71%)이 가장 흔하게 나타나는 것으로 관찰되었지만 다른 아형에 비해 특징적으로 대비되는 소견은 보이지 않았다. 본질 제1형 신경섬유종증 환자의 안과적 소견에 대해서는 그 소견과 빈도에 있어서 다양한 연구 결과를 보여주고 있다.^{13,27,28} 이것은 본질 신경섬유종증의 유전적인 특징인 생체 세포의 모자이크 현상에 기인한 것으로 알려져 있다.²⁹ 변이가 일어나는 유전자 중 안과적 소견과 관련이 있는 것의 침범 정도에 따라 안과적 이상 소견이 다양하게 발생할 수 있으며 안과적 소견과 관련이 없는 부위에 이상이 생긴다면 전혀 안과적 이상 소견이 나타나지 않을 수도 있다. 또한 신경섬유종증의 소견 중 주근깨나 리쉬소결절, 피하 신경섬유종 등은 출생 시에는 나타나지 않다가 나이가 들면서 관찰되기 때문에, 어린 시기에 진단된 본질 신경섬유종증은 아직 진단되지 않은 제1형이나 제2형 신경섬유종증일 가능성도 있으며 10세 미만의 소아에서 진단된 본질 신경섬유종증은 추후 제1형이나 제2형 신경섬유종증으로 진단될 수도 있을 것이다.

신경섬유종 환자에서 나타나는 소견은 성별에 따라 크게 다르지 않다고 알려져 있으며¹⁻³ 본 연구에서도 신경섬유종증의 안과적 소견과 성별의 차이, 가족력의 유무는 관계가 없는 것으로 관찰되었다. 제1형 신경섬유

종증에서만 전신과 안과적 소견의 관련성이 높은 것으로 관찰되었는데 신경섬유종증 제2형과 분절 제1형에 비해 제1형에서 안과적 소견이 다양하고 높은 빈도로 관찰되기 때문에 이런 결과가 나타났을 가능성이 있다. 제2형과 분절 제1형은 연구 대상자 수가 적기 때문에 통계 결과의 직접적인 비교는 어려울 것으로 생각된다. 제1형 신경섬유종증에서 전신적 소견과 상관 관계가 높은 안과적 소견은 리쉬소결절, 안와 이상, 시신경 이상 유무 순으로 관찰되었다. 안와나 시신경 이상은 대부분 종양과 관련되어 있었으며 리쉬소결절도 조직 과다 증식에 의해 생성되는 것이기 때문에 이런 소견을 가진 환자에서 전신적으로도 신경섬유종이나 다른 종류의 종양이 더 잘 나타나는 것으로 생각해 볼 수 있다. 또한 나이가 많아짐에 따른 안과적 소견의 증가는 분절 제1형 신경섬유종증에서만 관찰되었는데, 이는 분절형 환자들이 다른 아형에 비해 평균 나이가 유의하게 낮았고 ($p=0.000$) 분절형이 제1형이나 제2형 신경섬유종증이 진단되기 전 단계일 수도 있기 때문으로 생각된다.

결론적으로 제1형 신경섬유종증 환자의 리쉬소결절 발현 빈도는 동양인이 서양인보다 낮은 것으로 관찰되었다. 이에 따라 동양에서 제1형 신경섬유종증의 진단 시, 이를 고려하여야 할 것이며 제1형 신경섬유종증의 발생 빈도가 실제보다 낮게 측정될 수도 있을 것으로 생각된다. 하지만 신경섬유종증은 아형마다 다른 유전자 변이를 가지고 있으므로 유전자 검사가 부가적인 진단 방법으로 쓰일 수 있다. 제1형 신경섬유종증에서는 관련 유전자가 17번 염색체의 중심절 근처인 q11.2에 위치하며 제2형 신경 섬유종증과 관련된 유전자는 22q11이다.¹⁻⁵ 따라서 신경섬유종증의 정확한 빈도를 알기 위해서는 신경섬유종증의 임상 소견에 의한 진단 외에도 유전자 검사 등을 추가로 시행하여 진단이 확인될 수도 있을 것이다.^{30,31}

또한 신경섬유종증에서 안과적 이상 소견은 대부분 형태학적 이상과 이에 따른 미용상의 문제만을 보이게 되며 시기능 저하 빈도는 높지 않았다. 그러나 안검하수, 굴절 이상 등 안과적 이상 소견이 진행되거나 중추 신경계 내의 종양이 여러 신경을 침범하게 되면 약시, 시신경 이상, 안구운동장애 등이 발생할 수 있다. 따라서 시신경아교종이나 두개강 내 종양처럼 시기능에 영향을 줄 수 있는 소견을 가진 신경섬유종증 환자는 시력, 굴절검사, 세극등 검사 등의 기본적 안과 검진 외에도 시야검사, 색각검사, 안구돌출계 검사 등이 필요하며 시기능에 영향을 주는 소견 발생 시 타과의 협의를 통한 적절한 치료가 이루어져야 할 것이다.

이 논문은 이전에 국내에서 발표된¹⁵⁻¹⁹ 증례보고와는 달리 153명의 신경섬유종증 환자들을 아형에 따라 구

분하고 이에 따른 특징적인 안과적 소견들을 보고한다는 데에 의의가 있다. 그러나 나이에 따른 안과적 소견의 발생이나 빈도를 정확하게 알기 위해서는 신경섬유종증 환자의 출생 때부터 안과 검진을 시행하고 정기적인 경과 관찰을 통하여 환자의 소견을 파악하는 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 제2형 신경섬유종증의 특징적인 소견과 그 빈도에 대한 신뢰도 있는 결과를 얻기 위해서는 다기관에서 대상 환자를 수합하여 충분한 숫자를 대상으로 한 연구가 앞으로 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Ahn HS, Hong CU. Pediatrics, 8th ed. Seoul: Daehan Printing & Publishing Co, 2004;1040-4.
- 2) Menkes JH, Sernat HB. Child Neurology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000;859-84.
- 3) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;2015-9.
- 4) Riccardi VM. Neurofibromatosis: Clinical heterogeneity. Curr Prob Cancer 1982;7:1-34.
- 5) Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's principles of neurology, 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2005;868-71.
- 6) Saver S, Cestari DM. Neurofibromatosis type I: Genetics and clinical manifestations. Semin Ophthalmol 2008;23:45-51.
- 7) Kreusel KM. Ophthalmological manifestation in VKL and NF I: pathological and diagnostic implications. Fam Cancer 2005;4: 43-7.
- 8) National Institute of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis: conference statement. Arch Neurol 1988;45:575-8.
- 9) Baser ME, Friedman JM, Wallace AJ, et al. Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. Neurology 2002;59:1759-65.
- 10) Ruggieri M, Pavone P, Polizzi A, et al. Ophthalmological manifestations in segmental neurofibromatosis type1. Br J Ophthalmol 2004;88:1429-33.
- 11) Listernick R, Mancini AJ, Charrow J. Segmental neurofibromatosis in childhood. Am J Med Genet A 2003;121:132-5.
- 12) Gaonker CH, Mukherjee AK, Pokle M. Involvement of the eye and orbit in neurofibromatosis. Indian J Ophthalmol 1992;40: 2-4.
- 13) Huson S, Jones D, Beck L. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. Br J Ophthalmol 1987;71:235-8.
- 14) Bosch MM, Boltshauser E, Harpes P, Landau K. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. Am J Ophthalmol 2006;141:1068-77.
- 15) Kim YH, Cho BC, Ko HK. 2 Cases of Neurofibromatosis. J Korean Ophthalmol Soc 1982;23:859-65.
- 16) Kwon IT, Ohn YH, Shin HH. Retinal Finding of a Case of Neurofibromatosis. J Korean Ophthalmol Soc 1994;35:210-4.

- 17) Yoon SW, Ahn BC. A Case of Orbital Neurilemoma Associated with Neurofibromatosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 1999;40:1993-7.
- 18) Jung JW, Lee JH, Shyn KH, Chi MJ. A Case of Plexiform Neurofibroma with Severe Ptosis and Proptosis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:725-30.
- 19) Lee KH, Park JW, Yoon KC. A Case of Neurofibromatosis of the Orbit and Ocular Surface. *J Korean Ophthalmol Soc* 2007;48:1276-80.
- 20) Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007;6:340-51.
- 21) Richetta A, Giustini S, Recupero SM, et al. Lisch nodules of the iris in neurofibromatosis type 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:342-4.
- 22) Albert DM, Green WR, Zimbric ML, et al. Iris melanocyte numbers in Asian, African-American, and Caucasian irides. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003;101:217-22.
- 23) Arigon V, Binaghi M, Sabouret C, et al. Usefulness of systematic ophthalmologic investigations in neurofibromatosis 1: a cross sectional study of 211 patients. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:413-8.
- 24) Huson S, Jones D, Beck L. Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. *Br J Ophthalmol* 1987;71:235-8.
- 25) Payne MS, Nadell JM, Lacassie Y, Tilton AH. Congenital glaucoma and neurofibromatosis in a monozygotic twin: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2003;18:504-8.
- 26) Rosser T, Packer RJ. Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002;17:630-7.
- 27) Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. *Neurology* 2001;56:1434-43.
- 28) Uhrin SR. Segmental neurofibromatosis. *South Med J* 1980;73:526-7.
- 29) Tinschert S, Naumann I, Stegmann E, et al. Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene. *Eur J Hum Genet* 2000;8:455-9.
- 30) Radtke HB, Sebold CD, Allison C, et al. Neurofibromatosis type 1 in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2007;16:387-407.
- 31) Messiaen LM, Callens T, Mortier G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000;15:541-55.

=ABSTRACT=

Ophthalmic Manifestations in Patients With Neurofibromatosis

Jaesoon Bang, M.D., Hong Seok Yang, M.D., Jae Hong Ahn, M.D.,
Kyoung Hoon Kook, M.D., Yoon-Hee Chang, M.D.

Department of Ophthalmology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: To report the ophthalmic manifestations of neurofibromatosis in Korea.

Methods: Ophthalmologic examinations were performed from November 2001 to January 2008 for 153 consecutive patients who were diagnosed with neurofibromatosis according to the diagnostic criteria for neurofibromatosis. A retrospective analysis was performed according to the medical records of these 153 patients.

Results: Seventy seven out of the 153 patients were men, 76 were women and the mean age was 20.44±14.34 years old. One hundred twelve were neurofibromatosis type 1 and six were neurofibromatosis type 2. Remained thirty five were segmental neurofibromatosis type 1. Ophthalmic manifestations of the neurofibromatosis type 1 were Lisch nodule (52.68%), high myopia (14.29%), plexiform neurofibroma in the orbit (4.46%), café au lait spots (4.46%) and optic glioma (3.58%). In the neurofibromatosis type 2, epiretinal membrane (33.33%) showed highest incidence and posterior subcapsular opacity (16.67%), Lisch nodule (16.67%), optic disc edema (16.67%), and optic nerve glioma (16.67%) were also noted. Lisch nodule (25.71%) was the most common ophthalmic finding in segmental neurofibromatosis type 1.

Conclusions: Lisch nodule, which was the most common manifestation of the neurofibromatosis type 1, was less manifested in our cases compared to the previous reports of western countries. In the neurofibromatosis type 2, epiretinal membrane and posterior subcapsular cataract showed higher incidence than those of other types of neurofibromatosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(11):1829-1838

Key Words: Lisch nodule, Neurofibromatosis, Ophthalmic manifestation

Address reprint requests to **Yoon Hee Chang, M.D.**

Department of Ophthalmology, Ajou University School of Medicine

#San 5 Wonchon-dong, Youngtong-gu, Suwon 443-729 Korea

Tel: 82-31-219-5260, Fax: 82-31-219-5259, E-mail: yhchang@ajou.ac.kr