



진행하는 군날개 유사 병변을 동반한 소아 색소건피증

Xeroderma Pigmentosum in a Pediatric Patient with a Progressive Pterygium-like Lesion

박종범 · 남상휴 · 방슬기 · 진경현

Jong Beom Park, MD, Sanghyu Nam, MD, Seulki Bang, MD, Kyung Hyun Jin, MD, PhD

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We report a case of xeroderma pigmentosum in a pediatric patient with a progressive pterygium-like lesion.

Case summary: A 2-year-old girl with photophobia and localized, scattered, small, round brownish macules on skin areas exposed to the sun visited hospital. During follow-up, at the age of 7, she was diagnosed with xeroderma pigmentosum in Japan, and pigmented freckles on the upper and lower eyelids of both eyes were observed. At the age of 11, a possible medial limbal pingueculum and lower lid telangiectasis of the right eye were observed via slit-lamp examination, and one year later, a pterygium-like lesion and gradual fibrovascular tissue growth were found in the same location of the right eye. At the last visit, the progressive pterygium-like lesion and, lower lid telangiectasis of the right eye, and lid pigmentations of both eyes (xeroderma pigmentosum) were observed. The size of pterygium-like lesion continues to increase, but the patient remains under observation because the lesion was too small to remove.

Conclusions: We report the first case of xeroderma pigmentosum in a pediatric patient with a progressive pterygium-like lesion that showed age-related degeneration. We suggest that the pterygium-like lesion may reflect the photosensitivity to ultraviolet radiation characteristic of xeroderma pigmentosum.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(1):109-113

Keywords: Lid telangiectasis, Pterygium, Xeroderma pigmentosum

색소건피증은 자외선에 의해 손상된 DNA의 재생에 필수적인 DNA 핵속핵산분해효소(endonuclease)의 변이가 원인이 되어, DNA 복구 기전 결손 때문에 발생하는 드문 상염색체열성 유전 질환이다. 유병률의 경우 지역에 따라 다소 차이를 보여, 미국과 유럽의 유병률이 1:1,000,000, 일본

에서는 1:20,000으로 보고되었고, 한국에서의 유병률은 1:183,000으로 추정되고 있다.^{1,2} 비정상적인 자외선에 대한 광민감도 반응이 1-2세 사이에 나타나기 시작하며, 처음 피부의 종양성 병변이 나타나는 평균 연령은 8세로 알려져 있다.³ 색소건피증의 임상증상으로는 눈부심, 주근깨와 같은 색소침착, 안증상이 흔하게 동반되며 일광노출 부위인 피부, 점막, 안구에서 정상인에 비해 10,000배 이상 종양 발생률이 높은 것으로 알려져 있다. 일반적으로 색소건피증 환자에서 운동실조나 청력 소실과 같은 신경학적 결손이 동반될 수 있으며, 이러한 신경학적 이상 소견이 있을 시에는 이른 나이에 사망까지 이를 수 있음이 보고되어 있다.^{1,2}

군날개는 결막변성 질환 중의 하나로, 연령이 증가하면서 결막이 얇아지고 혈관의 변화가 동반되면서 나타나는

- Received: 2020. 4. 10. ■ Revised: 2020. 6. 10.
- Accepted: 2020. 12. 28.
- Address reprint requests to **Kyung Hyun Jin, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Kyung Hee University Hospital,
 #23 Kyungheedaero-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
 Tel: 82-2-958-8452, Fax: 82-2-966-7340
 E-mail: khjinmd@khmc.or.kr

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

대표적인 연령관련변성 질환이다. 다양한 형태의 섬유혈관 조직이 결막에서 각막 방향으로 자라기 시작하며, 조직병리학적으로 검열반과 유사하게 결막상피의 과각질, 이형성, 극세포증식이 나타날 수 있다. 발생 원인에 대해 다양한 보고가 있어 왔으나 자외선 조사가 가장 중요한 인자로 여겨져, 유병률의 경우 적도로 갈수록 높게 나타나며 야외활동이 많은 환자에서 호발되는 것으로 알려져 있다. 자외선이 동일한 선형인자라는 점에서, 해외에서는 색소건피증 환자에서 안과적 이상 소견 중 하나로 군날개가 보고된 바 있으나 아직 명확하게 호발 연령 및 임상 변화 양상을 보고한 증례는 없다.

국내에서는 1980년대까지 몇 차례의 색소건피증 환자들의 안증상에 대한 보고 및 2019년 색소건피증환자의 각막 이형성과 POLH 유전자 변이 확인에 대한 보고가 있었으나,⁴ 이번 증례와 같이 소아에서 크기가 증가하는 진행성의 군날개 유사 병변을 보고한 바는 없었다. 따라서 저자들은 진행되는 군날개 유사 병변을 동반한 15세 색소건피증 여자 환자의 증례를 보고하고자 한다.

증례보고

2007년에 2세 여자 환아가 1년 전부터 시작된 눈부심을 주소로 내원하였다. 환아는 햇빛에 노출되는 얼굴 및 몸에 주근깨 양상의 둥근 갈색 반점이 동반되어 있었으며, 본원 피부과에 내원하여 색소건피증 의증을 진단받았다. 초진

시 최대교정시력은 양안 1.0이었으며 얼굴과 양안 위아래 눈꺼풀의 색소침착 외에는 안과적 이상 소견은 관찰되지 않아 1년마다 추적 관찰을 시작하였다. 7세가 된 2012년에 환아는 일본에서 시행한 유전자검사상 뉴클리오타이드 절제복구변이(nucleotide excision repair mutation)로 인한 색소건피증(XP-C type)으로 진단되었다(Fig. 1A). 색소건피증 확진 이후 1년마다 정기적으로 추적 관찰을 계속 진행하였다. 2016년 내원 시 양안 위아래 눈꺼풀 색소침착은 더 증가된 양상이었으며 우안 아래 눈꺼풀에 모세혈관확장증이 관찰되었다. 또한 세극등검사서 우안 내측 윤부 주변에서 검열반과 유사한 병변이 새롭게 발견되었다(Fig. 2A, B). 그리고 환아는 코 부위에서 피부암이 의심되어 생검을 시행한 결과 기저세포암이 진단되었다. 12세가 된 환아는 2017년 내원 시 양안 최대교정시력 1.0, 양쪽 눈꺼풀의 색소침착과 우안 아래 눈꺼풀의 모세혈관확장증은 변화가 없었으나, 우안 내측 윤부 주변에서 군날개 유사 병변이 발견되었다. 2018년에는 눈꺼풀 색소침착은 더 증가되었으나, 우안 아래눈꺼풀 모세혈관확장증과 군날개 유사 병변의 크기 변화는 없었다. 2019년에 추적 관찰에서 양안 최대교정시력 0.9였으며, 우안 모세혈관확장은 변화가 없었으나 우안 군날개 유사 병변의 크기 성장이 관찰되었다(Fig. 1B, 2C, D). 최종적으로 15세 환아는 크기가 증가하면서 진행하고 있는 우안의 군날개 유사 병변 및 색소건피증에 의한 아래 눈꺼풀 모세혈관확장증, 얼굴과 양쪽 위아래눈꺼풀의 색소침착 외에는 안과적 이상 소견은 없었다. 우안 군날개

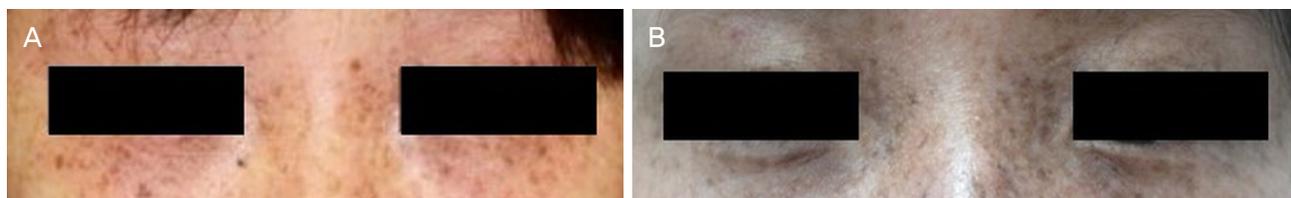


Figure 1. Facial photograph. (A) Seven-year-old patient showed lentiginous hyperpigmentation on her face. (B) Fifteen-year-old patient showed increased lentiginous hyperpigmentation on her face.

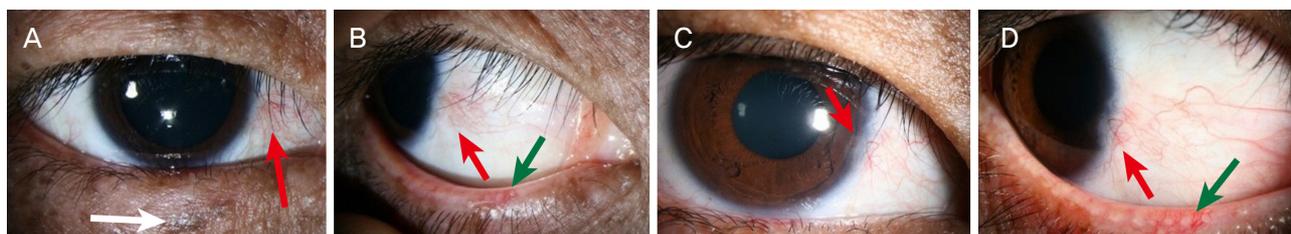


Figure 2. Anterior segment examination on slit-lamp photograph in 2016 and 2019. (A, B) Possible pingueculum on medial limbus (red arrows), lid pigmentation (white arrow), lid telangiectasis (green arrow) in 2016. (C, D) Progressive pterygium-like lesion on medial limbus (red arrows), lid telangiectasis (green arrow) in 2019.

유사 병변의 크기가 조금씩 증가하고 있지만 그 크기가 크지 않기 때문에 수술적 치료 없이 지속적인 추적 관찰 예정이다.

고 찰

색소건피증은 드문 상염색체열성 질환으로 자외선에 대한 광민감도와 관련된 피부 증상 및 높은 빈도로 자외선에 의한 피부암이 발생되는 질환이다. 색소건피증은 1874년 Kaposi와 Hebra가 태양광에 노출된 부위에서의 피부 변화를 처음 기술했으며 생후 1-2세경에 시작된다.¹ 태양광이 노출되는 피부를 중심으로 주근깨, 흑색점, 실핏줄 확장, 광선각화증, 유두종증, 기저세포암, 편평세포암, 악성흑색종 등의 피부 증상이 나타나며 피부암이 발생할 확률이 정상인에 비해 증가한다. 신경학적 이상으로 18-24%에서 운동실조, 청력소실, 지능저하가 발생하며 안증상으로는 눈부심, 결막염, 노출각막염, 안검외반, 안검내반, 군날개 및 종양 등이 있으며 주로 눈꺼풀 및 안구표면에서 발생한다. 또한 색소건피증이 의심될 경우 유사한 다른 유전 색소 질환(genetic pigmentary disorder)으로 유전대칭색소이상증(Dyschromatosis symmetrica hereditaria) 및 유전범발성색소이상증(Dyschromatosis universalis hereditaria)과 감별이 필요하다.⁵ 색소건피증 환자는 자외선에 의해 손상된 DNA가 다시 회복되지 않기 때문에 여러 증상이 나타나며, DNA 회복과 재생에 필수적인 DNA endonuclease의 선천적 결핍이 그 원인이 된다. 색소건피증은 뉴클리오타이드 절제 복구 변이에 따라 A부터 G까지 7개의 종류 및 variant type으로 나누어지게 된다.¹ 본 증례의 환자의 경우 7세 때 일본에서 시행한 유전자검사상 XP-C로 진단되었다. XP-C 환자의 특징은 심한 피부 증상을 동반하지만 신경학적 이상은 잘 나타나지 않은 것으로 알려져 있다. 이와는 다르게 XP-A와 XP-D은 신경학적 이상이 동반되는 경우가 많다.¹ 색소건피증에서 피부 증상과 함께 안과적 증상은 중요한 임상적 증상으로 대부분 자외선에 쉽게 노출되는 눈꺼풀과 안구 표면에서 발생한다. 이는 자외선이 흡수된 뒤 광화학적 반응에 의해 발생하는 자유 라디칼(free radicals)에 의한 병리 기전에 기인한다. Brooks et al¹은 1세부터 63세의 87명의 색소건피증 환자들을 추적 관찰한 결과 79명에서 안과적 이상 소견이 발견되었으며, 외안부 증상은 결막염(51%), Pannus (44%), 군날개(31%), 각막반흔(26%) 순서의 빈도로 나타났다. 눈꺼풀 증상은 안검외반(25%), 안검염(23%), 눈꺼풀각화(13%), 눈꺼풀 색소침착(10%) 등의 순서로 나타났고 그 외에 안구건조증(38%), 눈부심 증상(36%), 백내장(14%)이 발견되었음을 발표하였다.

군날개는 일반적으로 퇴행성 질환으로 결막에서 각막 쪽으로 수평선상에 진행되는 날개 모양의 섬유혈관 병변이 증식하는 질환이다. 그 병리 기전은 아직 정확하게 밝혀지지 않았으나 역학적 연구 결과에 따르면 자외선이 군날개 발생에 가장 중요한 역할을 할 것이라고 추측하고 있다. 자외선 중 특히 ultraviolet-B의 영향이 가장 크며 자외선에 의해 p53 종양억제 유전자(p53 tumor suppressor gene)의 변이가 발생하여 비정상적인 각막윤부상피의 증식이 발생한다는 가설이 가장 유력한 것으로 알려져 있다.⁶ Coroneo⁷는 자외선이 직접적으로 안구 표면에 도달하는 양은 적지만, 반사된 자외선이 각막윤부에 집중되며, 이는 처음 안구 표면에 도달한 자외선보다 약 20배 강도가 더 강하다고 주장했다. 즉, 표층윤부 세포가 정상적으로 처음 도달한 자외선을 흡수하더라도 반사된 자외선은 각막 줄기세포(stem cell niche)의 손상을 일으킬 수 있다. 또한 자외선에 노출된 눈에서는 산화스트레스와 함께 표지성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor)가 활성화되면서 여러 종류의 cytokine, matrix metalloproteinases 등이 생성된다. 이로 인해 염증 반응과 신생혈관 생성, 섬유화가 발생하게 되고, 이와 같은 과정들이 복합적으로 작용하여 군날개가 발생한다고 추측하고 있다.^{7,8}

기존의 군날개 발생 기전을 고려했을 때, 군날개는 자외선 노출이 많은 직업적 환경 혹은 지역에 거주하여 많은 양의 자외선에 노출되거나 또는 노화 때문에 퇴행성으로 각막윤부의 줄기세포의 손상이 축적되어 발생한다고 알려져 있다. 실제로 국내에서 시행된 2008-2009 국민건강영양조사 결과 60세 이상에서는 군날개 유병률이 16.0%이지만 19-29세에서 0.1%로 나타났다. 특히 국내에서 본 증례의 환자와 같은 10대에서는 군날개가 거의 발병하지 않은 것으로 알려져 있다.⁹ 또한 현재까지 색소건피증 환자 중 군날개 호발 연령에 관련하여 국내외에서 보고된 바는 없었다.

저자들은 환자를 장기간 외래 경과 관찰하던 중에 크기가 조금씩 커지는 군날개 의심 병변을 확인하였다. 다만 병변의 크기가 작고 환자가 호소하는 불편한 증상이 없었기 때문에, 군날개를 최종적으로 진단하기 위한 절제 생검을 시행하지 않았다. 따라서 이를 군날개 유사 병변으로 판단하고 정기적인 추적 관찰을 시행하였다.

본 증례 환자의 경우 우안 아래눈꺼풀에 모세혈관확장증이 나타났기 때문에 안검염 및 군날개 유사 병변이 소아에서 안검염에 의해 각막질환이 발생하는 blepharokeratoconjunctivitis를 생각해 볼 수 있었다. 하지만 환자를 오랜 기간 추적 관찰하면서 안검염의 전형적인 증상인 충혈, 가피, 비늘, 마이봄선기능장애, 염증병변 등이 나타나지 않았

으며 blepharokeratoconjunctivitis의 특징인 안과적 증상이 양안으로 발생하지 않았고 시력저하도 없었다.¹⁰ 또한 환자의 아래눈꺼풀 모세혈관확장증은 색소건피증에 의해 나타난 일부 증상으로 추정된다. 왜냐하면 이전 연구 결과에 따르면 색소건피증 환자에서 피부병변은 1-2세 때 자외선이 노출되는 피부에 주근깨처럼 보이는 과색소침착병변이 생기며 이후 모세혈관확장증, 피부위축병변 등으로 진행되며 사춘기 때 다양한 피부암을 포함한 악성 피부 병변이 발생한다고 알려져 있기 때문이다.^{11,12} 따라서 본 증례 보고의 환아는 안검염의 가능성은 낮으며 아래눈꺼풀의 모세혈관 확장증은 안검염보다는 색소건피증에 의해 나타나는 여러 가지 피부병변 중 하나로 생각된다.

군날개 유사 병변이 안검염에 의한 플릭텐각결막염으로 판단할 수도 있지만 본 증례 환아의 경우 3시, 9시 방향에 가로로 위치하며 확장하는 날개 모양의 섬유혈관조직이 관찰되고, 플릭텐 결절 등과 같은 다른 특징적인 각결막병변이 관찰되지 않았다. 또한 해외 및 국내에서 발표된 연구에 따르면 플릭텐각결막염의 호발 위치는 하측이 가장 많은 것으로 알려져 있으나,¹³ 본 증례 환아의 경우 이에 해당하지 않았다. 추가적인 치료를 위한 절제 생검을 시행하지 않은 이유는 환아의 나이가 어리며 군날개 유사 병변이 시축을 가리거나 난시를 유발할 만큼 병변이 크지 않았기 때문이다. 최종적으로 본 증례 환아의 경우 색소건피증 때문에 자외선에 대한 광민감도에 의해 손상된 DNA가 선천적으로 복구되지 않고 각막운부의 줄기세포 손상, 신생혈관 생성, 섬유화 등이 어린 나이에 축적되고 빠르게 악화되어 군날개 유사 병변 및 아래눈꺼풀 모세혈관확장증과 같은 피부 증상이 발생한 것으로 추측하였다. 현재 환아의 경우 군날개 유사 병변이 각막 중심부로 진행하지 않았으며 시력에 영향을 주지 않기 때문에 치료하지 않고 추적 관찰 중이다.

국내에서는 1980년대까지 몇 차례의 색소건피증 환자들의 안증상에 대한 보고 및 2019년 각막의 신생혈관, 상피하 혼탁 소견을 동반한 42세 색소건피증환자에서 압흔세포검사를 통한 각막 이형성 진단과 함께 색소건피증에서 나타날 수 있는 유전자 변이 중 하나인 DNA 변역 중합효소 관련 POLH 유전자에 대하여 병원성 변이형과 유사병원성 변이형을 확인 및 치료에 대한 증례보고가 있었다.⁴ 그러나 이전 연구들에서 10대 색소건피증 환자에서 군날개 유사

병변 및 아래눈꺼풀 모세혈관확장증이 발생하였다는 보고는 이전에 없었다. 따라서 본 증례 보고는 크기가 증가하는 양상의 진행하는 군날개 유사 병변을 동반한 색소건피증 여자 환아에 대해 국내에서 처음으로 보고함에 그 의의가 있다. 또한 진행하는 군날개 유사 병변이 색소건피증 환자의 특징인 자외선에 대한 광민감도와 연관성이 있으며 어린 나이에 발생하고 진행될 가능성이 있음을 제시한다.

REFERENCES

- 1) Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology* 2013;120:1324-36.
- 2) Suh MS, Hahm JH, Kook HI. Two cases of xeroderma pigmentosum. *Korean J Dermatol* 1978;16:261-8.
- 3) Gratchev A, Strein P, Utikal J, Sergij G. Molecular genetics of xeroderma pigmentosum variant. *Exp Dermatol* 2003;12:529-36.
- 4) Shin EH, Lim DH, Kim YD, et al. A case of corneal dysplasia with identification of POLH gene variants in xeroderma pigmentosum. *J Korean Ophthalmol Soc* 2019;60:380-6.
- 5) Masaki T, Nakano E, Okamura K, et al. A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. *Br J Dermatol* 2018;178:1451-2.
- 6) Chiang CC, Tsai YY, Bau DT, et al. Pterygium and genetic polymorphisms of the DNA repair enzymes XRCC1, XPA, and XPD. *Mol Vis* 2010;16:698-704.
- 7) Coroneo M. Ultraviolet radiation and the anterior eye. *Eye Contact Lens* 2011;37:214-24.
- 8) Podskochy A. Protective role of corneal epithelium against ultraviolet radiation damage. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:714-7.
- 9) Yoon KC, Mun GH, Kim SD, et al. Prevalence of eye diseases in South Korea: data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2009. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:421-33.
- 10) Rodríguez-García A, González-Godínez S, López-Rubio S. Blepharokeratoconjunctivitis in childhood: corneal involvement and visual outcome. *Eye (Lond)* 2016;30:438-46.
- 11) Naik SM, Shenoy AM, Nanjundappa A, et al. Cutaneous malignancies in xeroderma pigmentosum: earlier management improves survival. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;65:162-7.
- 12) DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 2):785-96.
- 13) Jo DH, Kim MK, Wee WR, Lee JH. Analysis of clinical characteristics in phlyctenular keratoconjunctivitis at a tertiary center. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:7-13.

= 국문초록 =

진행하는 군날개 유사 병변을 동반한 소아 색소건피증

목적: 색소건피증 환자에서 경과 관찰 중 진행되는 군날개 유사 병변을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 2세 여아가 자주 눈을 깜빡거리는 증상과 피부에 발생한 갈색 반점을 주소로 내원하였다. 경과 관찰 중 7세 때 일본에서 색소건피증으로 확진 받았고, 양안 상하안검의 색소침착이 확인되었다. 11세 때 세극등검사에서 우안 내측 윤투 주변에서 검열반 유사 병변과 함께 아래 눈꺼풀 모세혈관확장증이 발견되었으며, 1년 후 같은 위치에서 군날개 유사 병변과 점진적인 섬유혈관조직의 성장이 관찰되었다. 마지막 내원 시, 진행하고 있는 우안 군날개 유사 병변과 아래 눈꺼풀 모세혈관확장증, 양안 상하안검의 색소건피증에 의한 색소침착이 관찰되었다. 이전에 비해 우안 군날개 유사 병변의 크기가 증가되었지만, 수술적 치료가 필요하지 않아 경과 관찰 중이다.

결론: 소아 색소건피증 환자에서 연령관련 변성의 특징을 보이며 점진적으로 진행되는 양상의 군날개 유사 병변이 동반될 수 있음을 확인하였다. 군날개 유사 병변이 색소건피증 환자의 특징인 자외선에 대한 광민감도와 연관됨을 제시한다.

<대한안과학회지 2021;62(1):109-113>

박종범 / Jong Beom Park

경희대학교 의과대학 경희대학교병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Kyung Hee University Hospital,
Kyung Hee University School of Medicine

