

색소건피증환자의 각막 이형성과 *POLH* 유전자 변이 확인의 1예

A Case of Corneal Dysplasia with Identification of *POLH* Gene Variants in Xeroderma Pigmentosum

신은혜¹ · 임동희^{1,2} · 김윤덕¹ · 우경인¹ · 한지상³ · 박종은⁴ · 정태영¹ · 기창석⁴

Eun Hae Shin, MD¹, Dong Hui Lim, MD^{1,2}, Yoon-Duck Kim, MD, PhD¹, Kyung In Woo, MD, PhD¹,
Jisang Han, MD³, Jong Eun Park, MD⁴, Tae-Young Chung, MD, PhD¹, Chang-Seok Ki, MD, PhD⁴

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실¹, 가톨릭대학교 대학원 의학과 예방의학교실², 경희대학교 대학원 의학과³,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과⁴

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Preventive Medicine, Graduate School, The Catholic University of Korea², Seoul, Korea

Department of Medicine, Graduate School, Kyung Hee University³, Seoul, Korea

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine⁴, Seoul, Korea

Purpose: To discuss the clinical course and diagnosis of corneal dysplasia in a xeroderma pigmentosum patient based on a genetic evaluation.

Case summary: A 42-year-old female visited our clinic for decreased left visual acuity and corneal opacity. She had undergone several surgeries previously due to the presence of basosquamous carcinoma in the left lower eyelid, neurofibroma, and malignant melanoma of the facial skin. The patient showed repeated corneal surface problems, with a suspicious dendritic lesion; however, antiviral therapy was ineffective, and herpes simplex virus polymerase chain reaction results were negative. Despite regular follow-ups, the patient showed neovascularization around the corneal limbus and an irregular corneal surface. We performed corneal debridement with autologous serum eye drops for treatment. The patient's visual acuity and corneal surface improved after the procedure. The impression cytology result was corneal dysplasia. In whole exome sequencing, two pathogenic variants and one likely pathogenic variant of the *POLH* gene were detected.

Conclusions: This is the first genetically identified xeroderma pigmentosum case with ophthalmological lesions of the eyelid and cornea in Korea. Debridement of the irregular corneal surface and autologous serum eye drop administration in xeroderma pigmentosum could be helpful for improving visual acuity.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(4):380-386

Keywords: Corneal opacity, Genetically identified xeroderma pigmentosum, Limbal dysplasia, Neovascularization, *POLH* gene

■ Received: 2018. 4. 26. ■ Revised: 2018. 6. 26.

■ Accepted: 2019. 3. 26.

■ Address reprint requests to **Dong Hui Lim, MD**

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, #81

Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: 82-2-3410-5478, Fax: 82-2-3410-0074

E-mail: ldhlse@gmail.com

* This work was supported by the National Research Foundation of Korea grant funded by the Korea government Ministry of Education (NRF-2018R1D1A1A02045884; Seoul, Korea), which was received by DHL.

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

색소건피증은 1870년에 Kaposi와 Hebra에 의해 처음 보고되었다.¹ 색소건피증환자의 피부는 자외선에 민감하여 비정상적 색소침착이 생기고 이는 피부암으로 이어질 수 있다. 색소건피증은 눈꺼풀, 결막, 공막 그리고 각막에도 영향을 준다.² 뉴클리오타이드 절제 복구(nucleotide excision repair, NER) 또는 translesion synthesis system (TLS)의 변이는 중합효소 단백질의 이상을 야기하고, 결과적으로 디옥시리보 핵산(deoxyribonucleic acid, DNA) 복구 기전에

© 2019 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.

결손을 일으키게 된다.³

한국에서 1980년대까지 색소건피증환자의 안과적 특성에 대한 보고들이 몇 차례 있었다. 그러나 안과적 특성에 대한 기술과 더불어 *POLH* 유전자와 관련된 색소건피증환자에 대한 보고는 없었다. 따라서 저자들은 눈꺼풀종양, 피부종양, 각막 이형성을 보인 *POLH* 유전자 연관 색소건피증환자의 임상경과와 각막상피절제술과 유전자 분석에 대하여 논하고자 한다.

증례보고

42세 여자 환자가 좌안 각막염 소견으로 본원 안과 전안부 외래로 의뢰되었다. 환자는 6-7세부터 피부에 색소침착이 생겼으며 내원 당시 얼굴에 피부 병변이 가장 많았고 그 다음은 팔, 다리, 몸통 순서로 피부 병변이 있었다(Fig. 1A). 좌안 하안검의 꺾양성 병변 및 색소침착이 있는 종괴가 관찰되었다(Fig. 1B). 본원 안과학교실에서 좌하안검 절제 생검 시행하여 바닥편평상피 세포암증을 진단받았고, 본원 피부과에 의뢰되어 시행한 얼굴 피부 펀치 생검에서 신경섬유종 및 악성 흑색종이 발견되었다. 이후 본원 성형외과에서 시행한 얼굴 피부 종괴 절제생검술 결과 악성 흑색종이 나와 색소건피증으로 임상 진단된 상태였다.

전안부 외래 첫 내원 당시 환자의 교정시력은 우안 20/22였고, 좌안 20/70이었다. 세극등현미경검사상 우안 결막 및 각막은 이상 소견이 없었으며(Fig. 2A, B), 좌안 각막의 신생혈관 소견과 함께 중심부 각막 혼탁이 관찰되었다. 각막

내피세포 검사 결과 각막 중심의 내피세포 밀도(endothelial cell density, cell/mm²)는 우안 2,786, 좌안 2,481로 좌안이 우안보다 다소 낮은 양상을 보였다. 세포면적변이계수(coefficient of variation)는 우안 40, 좌안 54이었으며, 육각형 세포비율(hexagonality, %; 6A)은 우안 43, 좌안 35로 비교적 정상적인 우안 결과값에 비하여 좌안은 정상 범위를 약간 벗어나는 수준이었으나 각막부종이나 구타타 등 각막내피세포의 손상을 시사하는 뚜렷한 소견은 관찰되지 않았다. 환자에게는 0.5% carboxymethylcellulose sodium (Refresh[®], Allergan, Inc., Dublin, Ireland)을 증상에 따라 자주 사용케 하고, anhydrous liquid lanolin (Duratears[®], Alcon Inc., Fort Worth, TX, USA) 연고 자기 전에 좌안에 도포하도록 처방하고 정기적으로 경과를 관찰하였다.

10개월 뒤 환자의 우안 교정시력은 20/20이었고, 좌안 교정시력은 20/50이었으며, 좌측 각막에 가지모양 꺾양이 의심되었다. 이에 경구 acyclovir 400 mg (Zovirax tab, Dong-A ST Co., Ltd., Seoul, Korea)을 처방하였으며, 단순 포진 바이러스(herpes simplex virus) 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction) 검사를 시행하였으나, 결과 음성으로 나와 투여를 중단하였다.

이후로도 환자의 좌안 각막은 지속적인 신생혈관 및 상피하 혼탁 소견을 보여 각막윤부결막이 의심되었다(Fig. 2C, D). 이에 환자의 혈액을 원심분리한 뒤 멸균 여과기를 거친 혈청과 생리식염수를 1:4의 비율로 섞은 20% 자가혈청 안약을 좌안에 하루 6회 사용 및 0.5% loteprednol etabonate (Lotemax[®], Bausch & Lomb, Inc., Rochester, NY,



Figure 1. Facial photos of the patient. (A) Multiple freckle-like hyperpigmented macules and cancer-suspicious skin lesions were found. (B) Left lower eyelid shows ulcerated lesion which suggested basal cell carcinoma.

USA) 안약 하루 4회 사용하도록 처방하였으나 호전이 미미하였다. 이에 양막 및 윤부이식술 등을 고려하면서 우선 좌안 각막상피절제술(epithelial debridement)을 시행하기로 하였다. Povidone-iodine 10% (Sungkwang Povidine, Firson Co., Ltd., Cheonan, Korea) 용액을 생리식염수와 혼합하여 5%로 희석해 시술받을 좌안 눈꺼풀 피부를 소독하였다. 환자의 눈을 개검기로 벌리고, 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine®, Alcon, Fortworth, TX, USA)를 점안하여 마취하였다. 15번 surgical blade를 사용해 환자의 각막상피를 조심스럽게 절제한 뒤, 콘택트렌즈(Acuvue® Oasys™ with Hydroclear® plus, Johnson & Johnson Vision Care, Inc., Jacksonville, FL, USA)를 2주간 처방하였다.

시술 후 환자의 좌안 각막에 상피하 혼탁은 일부 남아있었으나, 좌안 교정시력은 20/25로 호전되었다(Fig. 2E, F). 시술 후 2주 동안 0.5% loteprednol etabonate (Lotemax®, Bausch & Lomb, Inc.) 안약을 하루 4회 유지하였으며 이후 중단하였다. 시술 후 20% 자가혈청 안약은 하루 6회로 꾸준히 사용하였다. 각막 상태에 대한 정확한 진단을 위하여 압흔세포검사(impression cytology)를 시행하였으며 각막상피세포는 높은 핵-세포질 비율, 편평상피세포 화생의 징후를 보였으나 술잔세포는 관찰되지 않았고, 각막 이형성으로 진단하였다(Fig. 3).

이후 전장유전체 염기 서열분석(whole exome sequenc-

ing)을 시행하였다. 환자에게 동의를 구한 뒤 채취한 환자의 혈액 샘플에서 SureSelect Human All Exon V6 Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 사용하여 유전체 DNA를 추출하여 정제하였고 HiSeq 2000 platform (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA)를 사용하여 분석하

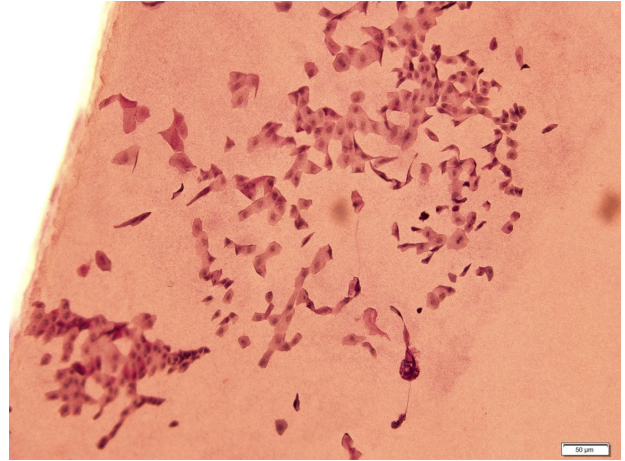


Figure 3. Impression cytology of the patient (periodic acid-Schiff [PAS] stain, ×200). The image shows limbal dysplasia exhibiting nuclear alteration with spiral-shaped or twin nuclei. Corneal epithelial cells are squamoid in shape with metachromic change in the cytoplasm and demonstrate a low nuclear-cytoplasmic ratio. There was no definite goblet cell presence.

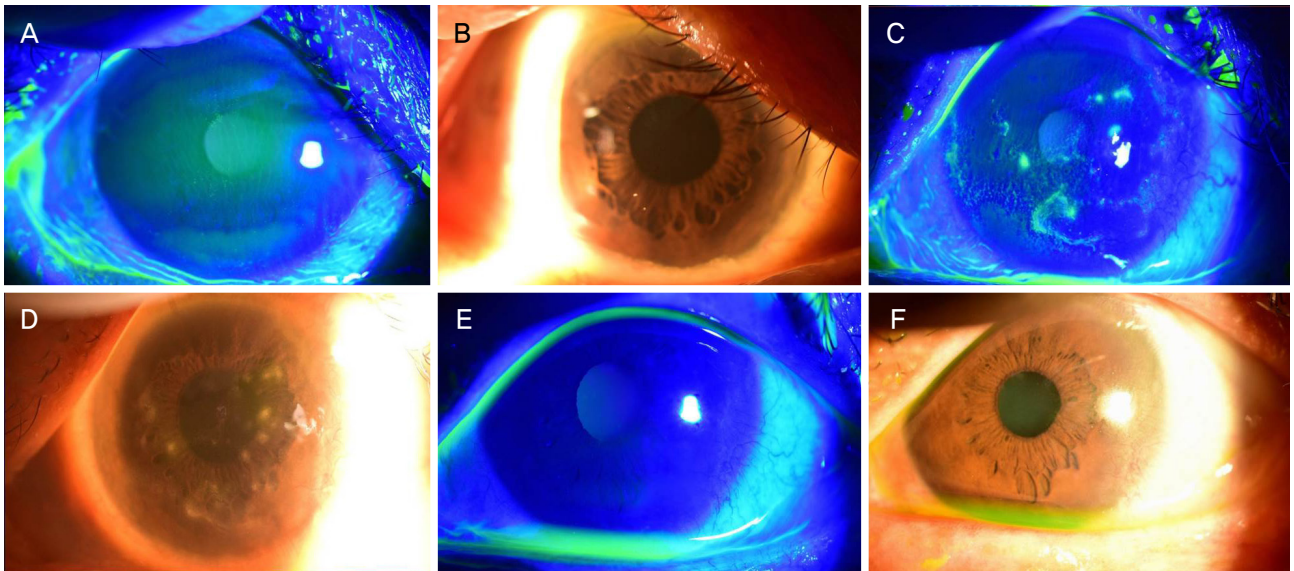


Figure 2. Anterior segment photos of the patient. (A) The patient's right cornea surface was relatively smooth and clear under fluorescein staining compared with the opposite side. (B) Under scleral scatter, there was no opacity. (C) On the patient's left cornea, irregular corneal surface under fluorescein staining was found before corneal surface debridement. (D) Under scleral scatter, central and peripheral corneal subepithelial opacity was found on the left cornea. (E) After corneal surface debridement on the patient's left eye, we could see a dramatically smoothed corneal surface. (F) Although small subepithelial opacities were still present, corneal opacity was improved.

였다. 2015 American College of Medical Genetics and Genomics guidelines을 토대로 유전체 염기 서열분석을 시행한 결과 *POLH* 유전자에 대하여 두 개의 병원성 변이형 (pathogenic variants)인 M_006502.2:c.660+2T>A와 한 가지의 유사병원성 변이형(likely pathogenic variant, LPV)인 c.1766A>C (p.Lys589Thr)가 검출되었다. 색소건피증 연관 기타 유전자에 대하여는 검출된 병원성 변이형이 없었다.

환자의 오빠로부터 동의를 얻어 추가 분석을 시행한 결과 환자의 오빠는 c.660+2T>A 변이형이 있는 보인자로 밝혀졌다. 가족 구성원 중 환자(Fig. 4, II-3)와 환자의 여동생(Fig. 4, II-4)만이 색소건피증으로 임상적 진단을 받은 과거력이 있었다. 이를 토대로 환자의 부모 중 최소 1명과 환자의 오빠가 보인자임을 확인하였다.

환자는 좌안 각막상피절제술을 시행한 뒤 6개월 후에도 교정시력이 20/25로 유지되었으며, 시술 후 9개월째에는 나안시력이 20/33이었다. 환자에게는 지속적으로 자외선 노출을 피할 것과 자가혈청 안약 및 인공눈물 안약을 사용할 것을 교육하였다. 또한 정기적인 안과 진찰이 필요함을 강조하였다.

고 찰

색소건피증은 빈도가 낮은 상염색체 열성 질환으로 여러 인종에서 발생하는 질환이다.^{2,3} 상기 질환은 피부 전체에 영향을 주며 눈꺼풀, 결막, 각막에도 침범할 수 있다.² 색소건피증환자는 자외선에 극도로 민감하기 때문에 햇빛에 반복적으로 노출되면 광노화와 피부 세포의 변이, 화상, 멜라닌 색소침착 그리고 피부암이 발생할 수 있다. 색소건피증

환자에서 흑색종이 아닌 피부암의 유병률은 정상인보다 1만 배 높으며, 흑색종의 유병률은 정상인보다 2천배 높은 것으로 알려져 있다.³

색소건피증환자에서는 눈꺼풀 아토피, 안검 외반, 피부암이 자주 발견되며, 결막에서는 아토피, 멜라닌 색소침착, 염증 소견이 발견될 수 있다. 각막에서는 불규칙한 각막 표면, 내피세포의 부종, 보우만막의 결손, 섬유화, 색소침착 그리고 신생혈관 소견이 나타날 수 있다.¹

이 질환의 안과적인 병변은 주로 전안부에서 나타나는 데, 이는 특징적인 병리기전 때문이다. 눈에 영향을 주는 자유 라디칼(free radicals)은 자외선에 의한 광화학적 반응으로 생성된다. 단파장의 빛(200-315 nm)은 자외선을 포함하고 있으며 주로 각막과 공막에서 흡수된다. 반면에 파장이 295 nm에서 400 nm 사이인 빛은 수정체에서 흡수되며 장파장의 빛(400-1,400 nm)은 망막에 도달하게 된다.¹ 따라서 전안부가 자외선에 가장 취약하다. 89명의 색소건피증 환자를 대상으로 한 연구에 따르면 93%에서 광시증, 결막의 멜라닌 색소침착, 익상편, 각막점상미란, 각막 반흔 그리고 신생혈관 같은 전안부 증상이 있었다.¹ 본 증례의 환자에서도 눈꺼풀, 각막 등 전안부의 병변이 주로 나타났다.

한국에서 색소건피증환자의 안과적 병변에 대한 증례 보고는 몇 차례에 그쳤는데, 1978년 우안 안윤부의 결절성 궤양을 동반한 소견을 보인 15세 남자 환자에서, 각막윤부 종양의 절제 및 생검술 후 myotomycin 2 mg과 염화나트륨 48 mg을 5 mL의 증류수로 희석하여 하루 3회 점안하여 호전이 된 것으로 보고된 바 있다.⁴ 이후 1984년 9세 남자 환자에서 양안 검구유착과 안검피사를 보여 조직검사 후 색소건피증으로 진단된 증례⁵와 1985년 양안 상하안검의 착

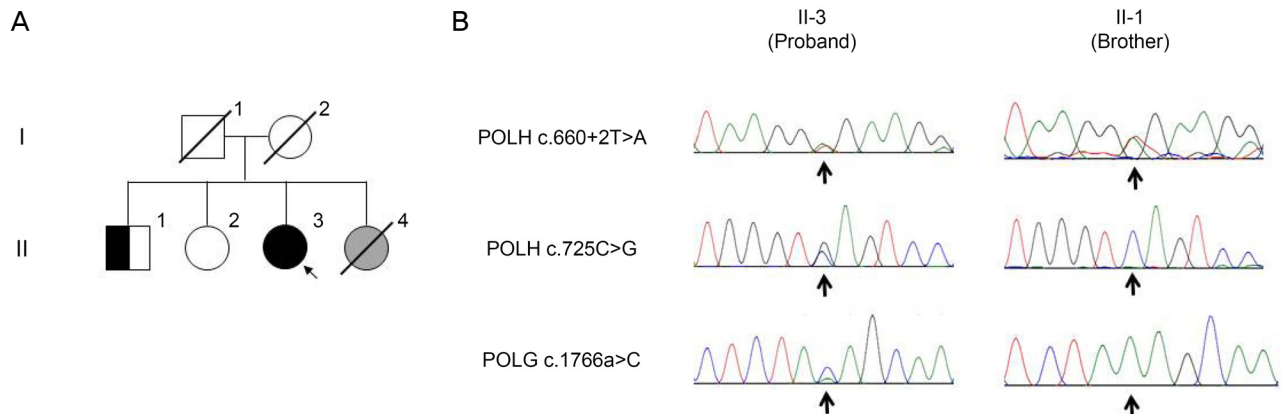


Figure 4. Pedigree of the xeroderma pigmentosum (XP)-affected family and *POLH* gene mutation analysis for the proband (II-3) and proband's brother (II-1). (A) The open symbols indicate no signs or symptoms of XP. The filled symbol represents an affected individual. The half-closed symbol indicates an individual who likely has XP but who was not tested for the *POLH* mutation. The arrow indicates the proband (II-3). (B) Sequencing analysis identified that the patient has compound heterozygous variants c.660+2T>A and c.725C>G (p.Ser242) (arrow).

색된 피부 병변과 결막충혈, 미란, 각막미란을 보인 6세 여환의 증례가 보고된 바 있다.⁶ 그러나 앞선 증례들은 유전자검사를 통한 확진 없이 임상 소견만으로 색소건피증을 진단하였고, 장기 경과 관찰을 하지 않았다는 한계점이 있었다. 따라서 저자들은 유전자검사로 확진된 색소건피증환자에서 발생한 각막이형성에 대한 치료 및 장기 경과 관찰 결과에 대해 보고하고자 하였다.

색소건피증환자의 유전자 변이는 NER과 TLS 변이로 분류된다. NER 변이는 *XPA*, *XPB*, *XPC*, *XPD*, *XPE*, *XPF* 그리고 *XPG* 유전자와 관련이 있으며, TLS 변이는 *XPV* 유전자 변이이며, 이는 곧 DNA 번역 중합효소(DNA tranlesion polymerase) 관련 *POLH* 유전자의 변이다.² NER 체계는 자외선에 의해 발생하는 시클로부탄 피리미딘 이합체(cis-syn cyclobutane pyrimidine dimer) 및 광화학물들을 제거하는 역할을 하며,^{3,7} TLS 체계는 DNA 번역 중합효소(DNA tranlesion polymerase) 복제 이후 발생하는 변이에 대한 복구 체계이다.⁷ 따라서 이런 유전자 체계에 변이가 있는 환자들에서는 자외선에 의한 DNA의 손상과 산화제 발생 및 복제 후 손상이 복구될 수 없게 된다.⁷

색소건피증환자의 일반적인 예후는 유전자 변이에 따라 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. NER 변이 중에서 *XPA*, *XPD*, *XPG* 유전자 변이는 초기에 신경학적 손상과 자외선에 대한 비정상적인 피부 손상이 급격히 진행되는 것으로 알려져 있으며, *XPC* 유전자 변이는 중간 정도의 예후를 보이고 *XPE* 유전자 변이가 가장 경미한 진행을 보인다.⁷ 그러나 병변의 진행과 환자의 최종예후는 환자의 질병 진단 시기와 자외선 차단 정도에 영향을 받을 수 있다.^{1,8}

색소건피증환자의 안구 관련 증상은 피부에 비하여 보고된 바가 많지 않으나 *XPC* 유전자 변이에서 비교적 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있으며, TLS 변이를 보이는 *XPV*, 즉 *POLH* 유전자는 안구 증상보다는 피부암이 더 자주 발생하는 것으로 알려져 있다. *XPV* 유전자 변이에서 안구 관련 증상이 상대적으로 덜 발생하는 것에 대해서는 아직 명확히 알려진 바가 없다. 다만 *XPV* 유전자 변이를 보이는 색소건피증환자의 경우는 NER 체계의 기능이 비교적 남아 있어 자외선에 의한 DNA의 손상보다는 세포 내 DNA 복제 이후 발생하는 변이가 주된 발병 기전이므로,⁸ 각막 또는 결막의 세포 복제 주기가 피부에 비해 느릴 것으로 추정된다.

XPV 유전자 변이가 있는 색소건피증환자들은 다양한 정도의 *POLH* 유전자 변이를 보이지만 세포적 및 임상적 표현형은 비슷한 정도로 나타나는 것으로 알려져 있다. 신경학적 이상은 발현되지 않는 것으로 알려져 있으며, 피부가 자외선에 대하여 비교적 과민 반응을 보이지 않기 때문에

대부분의 환자들은 최소 20대 또는 30대가 지나서 진단되는 경우가 많다. 즉, 환자들의 병에 대해 인식하기까지 시간이 걸리는 편이며 이로 인해 장기간에 걸쳐 유전자 변이들이 축적되어 이후에는 다양한 종류의 피부암이 발생하게 된다.⁸

본 증례에서 확인된 유전자 변이형은 한국에서 2008년 *POLH* 유전자 변이의 첫 증례가 보고된 바 있다.⁹ 환자는 피부의 바닥세포암 및 편평상피세포암이 있는 66세 여자였으며, exon 4 (c.490G>4T)에서 동형의 공여자 이음 자리 돌연변이(homozygous splice donor mutation)가 있었다.⁹ 해당 증례에서는 각막 혼탁이나 시력 손상 등 안과적 소견은 없었다.⁹

본 증례의 환자에서 유전체 염기 서열분석을 시행하였는데, 이는 색소건피증 관련 유전자가 *DDB2*, *ERCCI*, *ERCC2*, *ERCC3*, *ERCC4*, *ERCC5*, *POLH*, *XPA*, *XPC* 등으로 다양하여^{3,7,8} 전체 관련 유전자가 100 엑손(exon) 이상으로 많아 고식적인 유전자 대 유전자 염기 서열분석(gene- by-gene sequencing)은 고비용에 시간 소모적인 검사이기 때문이다. 유전체 염기 서열분석검사는 다양한 단일 유전자 질환의 병원성 변이를 밝히는 데에 도움이 된 검사법으로 특히 열성 유전 질환의 경우 정상인과 환자 사이의 유전자를 비교 분석하면 효과적으로 동형접합의 원인 변이(homozygous causative mutations)를 밝힐 수 있다.¹⁰

검사 결과 *POLH* 유전자에서 2개의 PV와 1개의 LPV가 발견되었다. 환자의 오빠에서도 하나의 PV (c.660+2T>A)가 발견되었기 때문에 색소건피증의 보인자로 판정되었다. 환자의 오빠에게서 c.660+2T>A를 분석한 결과 c.660+2T>A 그리고 c.725C>G 변이는 트랜스(trans) 형이었고, c.725C>G와 c.1766A>C 변이형은 시스(cis) 형이었다. 색소건피증은 상염색체 열성 질환이므로, c.660+2T>A가 부모 중 한 명으로부터 유전적으로 물려받은 것으로 생각된다. 이와 다르게 c.725C>G와 c.1766A>C는 다른 조상으로부터 왔을 가능성이 있으며, 또는 이 중에 하나는 새롭게(*de novo*) 발생했을 가능성도 있다.

혈청에는 다양한 성장촉진인자와 비타민, 면역글로블린 등이 눈물보다 고농도로 포함되어 있으며, 자가혈청 안약에 포함되어 있는 다양한 상피영양인자는 심한 건성안 증후군, 상윤부각결막염, 지속적인 각막상피결손 등의 치료에 효과적이다.¹¹ 이 외에도 반복각막미란, 굴절교정수술 후 상태에도 효과적인 것으로 알려져 있으며, 각막윤부출기세포 결핍이 있는 26안에서 자가혈청 안약을 하루 8회 2개월간 치료한 결과 주관적인 증상 호소 및 각막상피의 재생, 상피화생의 회복 등이 보고된 바 있다.¹² 저자들은 환자의 각막 상태에 대하여 처음에 각막윤부출기세포 결핍을 의심하였

기 때문에 시술 전 20% 자가혈청 안약을 4회 사용하도록 처방하였다. 환자는 압흔세포검사상 각막이형성으로 진단되었으나, 자가혈청 안약은 각막 상처의 회복 및 다양한 종류의 안과 수술 후 각막의 재생피화에 도움을 주는 것으로 알려져 있기 때문에¹¹ 이후로도 20% 자가혈청 안약 사용을 지속하였다.

환자의 좌안에서 시행한 각막 압흔검사서 술잔세포는 관찰되지 않았고 핵 세포질 비가 증가되어 있었으며, 세포가 비늘 모양의 변형이 있어 각막 이형성으로 판단되었다. 환자의 좌안 시력과 각막 표면은 각막상피절제술을 시행한 뒤 합병증의 동반 없이 개선되었고 9개월간의 경과 관찰 동안 유지되는 양상을 확인할 수 있었다. 이처럼 각막상피 이형성에서 각막상피절제술은 효과적일 수 있으며,¹³ 본 증례의 환자에서도 좋은 결과를 얻을 수 있었다.

색소건피증환자의 유전학적 기전을 고려할 때 피부와 전안부의 병변 진행을 예방하기 위해서는 자외선을 차단하는 것이 중요하다.¹⁴ 흡연에 의한 발암물질들도 DNA와 결합하여 DNA를 손상할 수 있기 때문에 NER 관련 유전자에 이상이 있는 색소건피증환자들은 담배 연기에 취약하다.¹⁵ NER 관련 유전자에 이상이 없는 경우에도 TLS 관련 *XPV* 유전자의 변이가 있는 일차 섬유아세포(primary fibroblast)가 카페인이 있는 경우 자외선에 과민 반응을 나타내는 것으로 알려진 바 있다.¹⁴ 따라서 색소건피증이 있는 환자들은 자외선, 흡연, 카페인에 대한 노출을 삼가야 할 것이다.

본 증례는 유전학적으로 *POLH* 유전자 관련 색소건피증으로 진단된 환자의 안과적 증상과 치료 과정에 대하여 서술하였다. 색소건피증환자들은 흔히 다양한 악성 피부암이 생기며 여러 종류의 안과적인 병변이 나타날 수 있다. 상기 질병의 정확한 진단을 위하여 유전자검사가 필요하며 각막 이형성이 동반되는 경우 각막상피절제술과 자가혈청 안약 사용이 효과적인 치료로 사용될 수 있다.

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) Chaurasia S, Mulay K, Ramappa M, et al. Corneal changes in xeroderma pigmentosum: a clinicopathologic report. *Am J Ophthalmol* 2014;157:495-500.e2.
- 3) Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:70.
- 4) Kim MH, Shin JL, Cho BC. A case of limbal squamous cell carcinoma appearing in xeroderma pigmentosum. *J Korean Ophthalmol Soc* 1978;19:473-7.
- 5) Lee YS, Myong YW, Baek NH. A case of ocular manifestation in xeroderma pigmentosum. *J Korean Ophthalmol Soc* 1984;25:555-9.
- 6) Yoon BJ, Jun HS. A case of xeroderma pigmentosum with ocular manifestation. *J Korean Ophthalmol Soc* 1985;26:859-64.
- 7) Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer* 2005;5:564-73.
- 8) Fassihi H, Sethi M, Fawcett H, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E1236-45.
- 9) Inui H, Oh KS, Nadem C, et al. Xeroderma pigmentosum-variant patients from America, Europe, and Asia. *J Invest Dermatol* 2008;128:2055-68.
- 10) Ortega-Recalde O, Vergara JI, Fonseca DJ, et al. Whole-exome sequencing enables rapid determination of xeroderma pigmentosum molecular etiology. *PLoS One* 2013;8:e64692.
- 11) Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1467-74.
- 12) Azari AA, Rapuano CJ. Autologous serum eye drops for the treatment of ocular surface disease. *Eye Contact Lens* 2015;41:133-40.
- 13) Roberson MC. Corneal epithelial dysplasia. *Ann Ophthalmol* 1984;16:1147-50.
- 14) Opletalova K, Bourillon A, Yang W, et al. Correlation of phenotype/genotype in a cohort of 23 xeroderma pigmentosum-variant patients reveals 12 new disease-causing *POLH* mutations. *Hum Mutat* 2014;35:117-28.
- 15) DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 2):785-96.

= 국문초록 =

색소건피증환자의 각막 이형성과 *POLH* 유전자 변이 확인의 1예

목적: 색소건피증환자의 각막 이형성과 유전자에 기반한 진단에 대하여 논하고자 한다.

증례요약: 42세 여환이 좌안 시력저하와 각막 혼탁을 주소로 내원하였다. 상환은 좌측 하안검의 바닥편평상피암종, 얼굴 피부의 신경 섬유종, 악성 흑색종으로 수 차례 수술을 받은 과거력 있었다. 각막표면의 반복적인 병변과 함께 가지모양 궤양이 의심되어 항바이러스 치료를 시작하였으나 효과가 없었고, 단순포진 바이러스의 중합효소 연쇄반응검사는 음성이었다. 정기적인 외래 관찰하였으나, 좌측 각막윤부로 신생혈관이 발생하였으며 불규칙한 각막 표면을 보였다. 이에 각막상피절제술을 시행하였고 자가혈청 안약을 처방하였다. 이후 환자의 시력 및 각막 표면이 호전되었다. 각막 압흔검사상 각막 이형성 소견이 나왔으며, 전장유전체 염기 서열분석에서 *POLH* 유전자에 관해 두 가지 병원성 변이형과 하나의 유사병원성 변이형이 검출되었다.

결론: 본 증례는 국내 최초로 색소건피증환자에서 눈꺼풀과 각막의 안과적 병변의 대한 기술과 치료 및 유전학적 진단 결과도 논하였다. 색소건피증환자에서 불규칙한 각막 표면에 대한 상피절제술과 자가혈청 안약의 사용이 시력 향상에 도움이 될 수 있다.

<대한안과학회지 2019;60(4):380-386>

신은혜 / Eun Hae Shin

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine

