모야모야병에서 확인된 다소뇌회증

이주영* 배종석† 송홍기† 이주현† 김예림†

분당서울대학교병원 신경과*, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과†

Coincidence of Polymicrogyria and Moyamoya Disease

Juyoung Lee*, Jong Seok Bae†, Hong-Ki Song†, Ju-Hun Lee†, Yerim Kim†

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital*, Seongnam; Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine†, Seoul, Korea

Moyamoya disease is known to be an important pathogenesis of cerebral infarction and polymicrogyria is characterised by abnormalities in migration of neurons to the cortex. Neuronal migration disorder is rarely accompanied by vascular abnormalities. Although previous reports have suggested that cortical developmental anomaly might be associated with arterial dysplasia, no cases associated with moyamoya disease have been demonstrated. We report a rare case of polymicrogyria in a patient with moyamoya disease.

J Neuroscol Neuroimag 2018;10(2):178-180

Key Words: Moyamoya disease; Polymicrogyria; Malformation of cortical development

Received: July 19, 2018

Revised: September 18, 2018

Accepted: September 18, 2018

Address for correspondence:
Yerim Kim

Department of Neurology,
Kangdong Sacred Heart Hospi-
tal, Hallym University College
of Medicine, 150 Seongan-ro,
Gangdong-gu, Seoul 05355,
Korea

Tel.: +82-2-2224-2206

Fax: +82-2-487-6330

E-mail: brainyrk@hallym.or.kr

다소뇌회증은 대뇌피질 발달과정에서 발생하는 신경세포이주장애 중 하나이며,^{1,2} 난치뇌전증의 중요한 병인으로 알려져 있다.² 모야모야병은 양측 원위부 내 경동맥의 진행성 협착과 기저부 결순환혈관의 발달을 특징으로 하는 뇌혈관질환이다.³ 신경세포이주장애가 혈관 기형과 동반하는 경우는 흔하지 않다.⁴ 이전 보고에 따르면 대뇌피질 발달장애가 동맥형성이상과 관련될 수 있다는 보고도 있었으나,⁵ 모야모야병과 연관되어 발병한 증례는 보고된 바 없다. 저자들은 모야모야병으로 확인된 환자에서 동반된 다소뇌회증을 관찰하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

68세 여자가 1일 전 샤워 중 발생한 두통으로 병원에 내원하였다. 고혈압과 고지혈증 외에 감염병 과거력은 없었으며, 뇌신경계 및 뇌혈관질환의 가족력은 없었다. 의식장애, 뇌신경마비, 팔다리 근력저하 및 감각저하, 경부강직 같은 다른 신경학적 증상은 없었다.

일반혈액검사 외 항카디오리핀항체, 항중성구세포질항체, 항인지질항체 적혈구침강속도 등 면역혈청검사는 특이 소견이 없었다. 뇌 자기공명혈관조영(magnetic resonance angiography)에서 양측 내경동맥과 우측 후대뇌동맥의 협착이 있었고, 좌측 후대뇌동맥과 외경동맥에서 결순환혈관들이 보였다(Fig. 1A). 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging)에서 우측 측두-두정엽 위축과 후두엽의 다소뇌회증 병변이 T1, T2강조영상과 액체감쇠역전회복영상에서 확인되었다(Fig. 1B-D). 다소뇌회증 외에 다른 뇌기형은 동반되어 있지 않았다. 이후 환자는 증상의 악화 및 재발 없이 퇴원하였고 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

대뇌피질은 뇌 발달과정 중 뇌실에 인접한 증식층에서 시작하여 증식, 이주, 분화의 단계를 거쳐서 형성되며^{2,4} 이주 단계의 장애로 피질이형성(cortical dysplasia)이 발생한다. 피질이형성은 정도에 따라 다양한 범주를 가지며 그중 형태학적 분

Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging of the patient with polymicrogyria and moyamoya disease. (A) Magnetic resonance angiography showed severe stenosis or occlusion of bilateral distal internal carotid arteries and anterior cerebral arteries (arrowheads). (B-D) Magnetic resonance imaging showed diffuse atrophy of right parieto-temporal lobe (arrowheads) and polymicrogyria of right occipital lobe (arrow). (B) Fluid-attenuated inversion recovery, (C) T1-weighted image, (D) T2-weighted image.

류에 다소뇌회증(polymicrogyria)이 포함된다.² 태생기의 감염, 허혈, 유전적 돌연변이로 다소뇌회증의 발생을 설명하고 있다.^{1,2} 또한, 비정상적인 정맥배액 흐름이 피질이형성 주변에서 흔하며, 특히 다소뇌회증 환자의 약 51%에서 확인되었다는 보고가 있었다.¹ 동맥형성이상을 동반한 피질이형성도 보고된 적 있으나 병태생리학적 기전에 대하여는 밝혀져 있지 않다.⁶ 그러나 본 증례처럼 모야모야병이 함께 확인된 보고는 없었으며, 모야모야병에서 다른 피질이형성증이 보고된 증례도 없었다.

환자의 경우 양측 원위부 뇌경동맥의 협착과 특징적인 결순 환혈관(모야모야혈관)을 보였고 혈관병의 다른 원인이 없어 모야모야병으로 진단할 수 있었다. 모야모야병의 원인, 발병기전, 임상증상, 경과, 치료 등에 대하여 많은 연구가 이루어지고 있으나 아직도 병태생리학적 병인에 대해서는 논란이 있다. 현재까지는 병리학적 소견을 바탕으로 혈관내막의 평활근 세포의 증식질환으로 알려져 있다.³ 모야모야병의 원인으로 유전인자의 중요성이 대두되고 있으며, the Ring finger 213 (RNF213) 유전자가 특히 한국을 포함한 동아시아 인종에서 가장 강력한 변형 유전자로 밝혀졌다.⁴ 이 유전자의 발현이 다양한 신경전달물질 대사과정에 관여하고 그 결과에 따라 혈관의 협착이 진행된다고 보고되고 있다.³ 이와 더불어 자가면역반응, 감염 혹은 염증반응과 같은 환경인자들도 모야모야병에서 보이는 비정상적인 혈관 형성에 영향을 미칠 수 있다고 알려져 있다.³

본 증례와 같이 모야모야병을 보이는 환자에서 관찰되는 다소뇌회증의 발병 기전으로는 다음과 같은 몇 가지 가능성을 고려해볼 수 있다. 첫째, 다소뇌회증의 파종성 거대세포바이러스 감염 같은 태아감염과 뇌허혈이 중요한 외부환경적 병인으로 보고되며^{1,5} 모야모야병 역시 자가면역이나 염증질환에 대한 노출이 외부환경적 병인으로 보고되고 있다.³ 명확하게 확

인할 수는 없지만 재태기 혹은 태아기에 공통된 외부환경인자에 노출되어 두 질환이 함께 발병하였을 가능성도 고려해볼 수 있겠다. 둘째, 신경전달물질 대사과정에 작용하여 혈관 협착을 유발하는 것으로 알려진 RNF213 유전자의 기능은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으나, 피질의 형성 과정과 관련된 경로에도 영향을 줄 가능성이 있다. 한 동물 실험에 따르면, 일시적으로 중대뇌동맥 폐쇄를 유발한 쥐의 뉴런에서 RNF213 유전자의 전령리보핵산(messenger RNA)이 상향조절된다고 하여, 신경보호 측면에서 RNF213 유전자가 특정한 역할을 하고 있을 가능성이 있다고 한다.⁷ 따라서 RNF213 유전자의 변형으로 대뇌피질 발생과정 중 필요한 신경보호 과정의 문제가 발생하여 피질이형성이 발생하였을 가능성도 고려하여 볼 수 있다. 마지막으로 피질형성이상과 마찬가지로 동맥형성이상도 신경세포이주장애와 관련이 있다는 보고가 있어⁵ 신경세포이주 시기에 피질과 혈관 형성에 동시에 영향을 미치는 아직 밝혀지지 않은 신경전달물질의 가능성을 고려하여 볼 수 있다. 하지만 피질형성이상과 관련된 시기는 재태 8주에서 16주 사이로 이 시기 동안 신경세포이주가 시작되어 25주까지 진행되는 반면,^{2,5} 주 동맥혈관 줄기세포는 재태 52일째에 성인의 형태를 가지기 때문에 신경세포이주 기간 동안의 문제만으로 모야모야병과 동반된 다소뇌회증의 발병기전을 설명하기는 어렵다.⁵

다른 피질이형성증보다 다소뇌회증이 모야모야병과 같은 뇌혈관질환과 더 관련이 있는지는 명확히 알려져 있지 않다. 대뇌피질 발달과정에 따른 기형을 분류한 한 논문에 따르면,⁸ 배아뇌의 저관류가 다소뇌회증의 중요한 원인일 수 있으며, 배아 뇌의 혈관 조직에서 발현하는 유전자의 반수체 기능부전(haploinsufficiency)이 다소뇌회증을 유발할 수 있다고 한다. 가설에 따르면, 태아기(fetal) 혈관 공급을 방해하는 질병이 다소뇌회증과 관련이 있었으며, TBX1 유전자의 반수체 기능부

전이 쥐나 인간에서 혈관과 심장 기형을 유발하였으므로, 보다 뇌혈관질환과 관련이 많을 것이라고 하였다.⁹

저자들은 모야모야병 환자에게 다소뇌회증이라는 피질형성 이상이 동반된 드문 증례를 경험하였기에 이를 보고하며, 본 증례를 통하여 추후 대뇌피질형성과 대뇌동맥혈관의 발생과정에서 유전적 병인뿐 아니라 외부환경적 요인들에 대한 추가적 연구가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Barkovich AJ. Current concepts of polymicrogyria. *Neuroradiology*. 2010;52:479-487.
2. Kim JS, Lee SK, Nam H, Chung JM, Song HC, Lee DS, et al. Neuronal migration disorders: MRI, SPECT and PET findings. *J Korean Neurol Assoc*. 1997;15:1073-1084.
3. Bang OY, Fujimura M, Kim SK. The pathophysiology of moyamoya disease: an update. *J Stroke*. 2016;18:12-20.
4. Najm IM, Tilelli CQ, Oghlalian R. Pathophysiological mechanisms of focal cortical dysplasia: a critical review of human tissue studies and animal models. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 2:21-32.
5. Abe T, Singer RJ, Marks MP, Kojima K, Watanabe M, Uchida M, et al. Arterial vascular abnormality accompanying cerebral cortical dysplasia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18:144-146.
6. Barkovich AJ. Abnormal vascular drainage in anomalies of neuronal migration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988;9:939-942.
7. Sato-Maeda M, Fujimura M, Kanoke A, Morita-Fujimura Y, Niizuma K, Tominaga T. Transient middle cerebral artery occlusion in mice induces neuronal expression of RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res*. 2016;1630:50-55.
8. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012;135(Pt 5):1348-1369.
9. Robin NH, Taylor CJ, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Bingham P, Collins KJ, et al. Polymicrogyria and deletion 22q11.2 syndrome: window to the etiology of a common cortical malformation. *Am J Med Genet A*. 2006;140:2416-2425.