

## Ring finger protein 213 유전자검사와 영상추적검사를 통해 확인한 성인 모야모야병

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과, 영상의학과<sup>a</sup>, 진단검사의학과<sup>b</sup>

권순욱 박윤경 문준규 정우교 김동엽 신종화 차지훈<sup>a</sup> 기창석<sup>b</sup> 방오영 김석재

### An Adult Moyamoya Disease Confirmed by Ring Finger Protein 213 Gene Test and Radiological Studies

Soonwook Kwon, MD, Yun Kyung Park, MD, Joon-gyu Moon, MD, Woo Kyo Jeong, MD, Dongyeop Kim, MD, Jonghwa Shin, MD, Jihoon Cha, MD<sup>a</sup>, Chang-Seok Ki, MD<sup>b</sup>, Oh Young Bang, MD, Suk Jae Kim, MD

*Department of Neurology, Radiology and Center for Imaging Science<sup>a</sup> and Laboratory Medicine & Genetics<sup>b</sup>, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

A 63-year-old female complained of transient dysarthria. MRA was conducted to evaluate this symptom, revealing distal internal carotid artery occlusion with collateral vessel development, suggesting Moyamoya disease, which had not been detected in MRA performed 5 years previously. Vascular risk factors and laboratory findings suggested no cardiac or autoimmune diseases. The diameter of stenosis of the middle cerebral artery on high-resolution MRI was 2.11 mm, and genetic evaluation revealed mutation of the gene encoding ring finger protein 213 (*RNF213*). High-resolution MRI and gene studies are useful for distinguishing between Moyamoya disease and atherosclerosis.

J Korean Neurol Assoc 32(2):117-120, 2014

**Key Words:** Moyamoya disease, Ring finger protein 213, High-resolution MRI

모야모야병은 드문 뇌혈관질환으로 양측 내경동맥 원위부를 시작으로 중대뇌동맥과 전대뇌동맥, 후대뇌동맥의 협착과 폐색이 서서히 진행하고 동시에 뇌기저부에서 결순환이 점점 발달하는 병이다. 소아환자에서는 협착부위가 점차 진행되는 것은 흔히 확인할 수 있지만 성인에서는 흔치 않다. 하지만 최근 성인 모야모야병에서도 시간에 따라 협착 부위가 진행한다는 보고가 있으며 그 빈도도 이전 연구에 비해 비교적 높았다.<sup>1</sup>

성인기에 시작되는(*de novo*) 모야모야병은 매우 드물며 최근 일본에서 자기공명혈관촬영술이나 고식적혈관조영술로만 확인된 일부 증례가 보고되었다.<sup>2,3</sup> 우리나라는 일본과 마찬가지로

모야모야병의 유병률이 높지만 아직까지 정상혈관을 가졌던 성인에서 추적검사를 통해 모야모야병의 발병이 확인된 증례는 없었다.

또한, 고해상도자기공명영상을 이용하여 두개내혈관축경화와 모야모야병을 구분하기도 한다. 최근 연구에 따르면 고해상도자기공명영상을 이용할 경우, 중대뇌동맥의 외경 2.39 mm를 기준으로 그보다 외경이 작을 경우 모야모야병 진단의 민감도 90%, 특이도 83.3% 정도로 두개내혈관축경화와 감별진단에 유용하다.<sup>4</sup>

저자들은 고식적혈관조영술, 유전자검사와 고해상도자기공명영상을 통해 전에 없었던 모야모야병이 성인기에 발생한 것을 확인한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Received October 23, 2013 Revised January 20, 2014

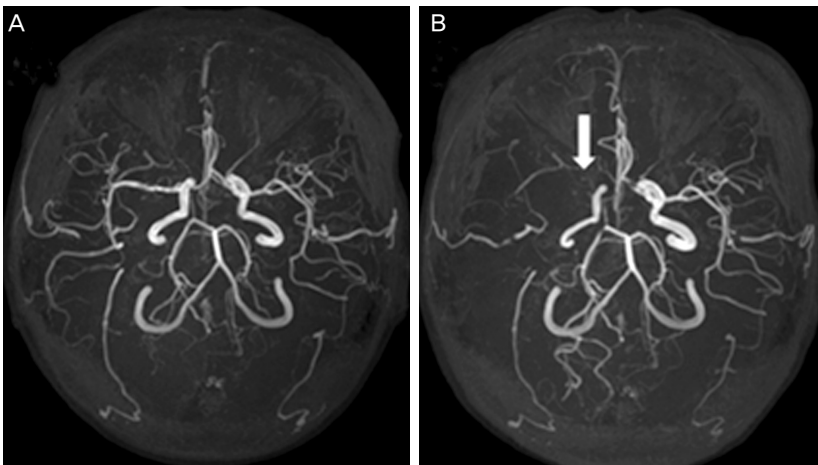
Accepted January 20, 2014

\* Suk Jae Kim, MD

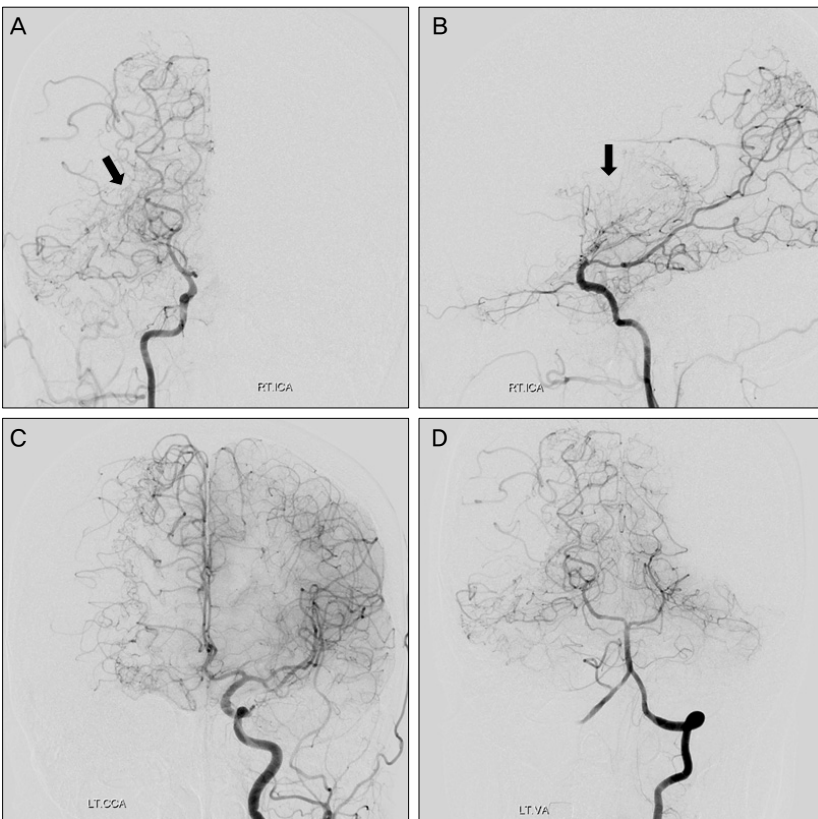
Department of Neurology and the Stroke and Cerebrovascular Center, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-1895 Fax: +82-2-3410-1430  
E-mail: sukjae.kim@gmail.com

## 증례

63세 여자가 잦은 두통과 2개월 전 일시적으로 지속된 구음장애 때문에 병원에 왔다. 과거력에서 15년 전 골감소증을 진단 받은 적이 있으나 이외에 고혈압, 당뇨병, 고지혈증이나 심뇌혈관질환은 없었다. 흡연력과 음주력은 없었고 은행염엑기스와



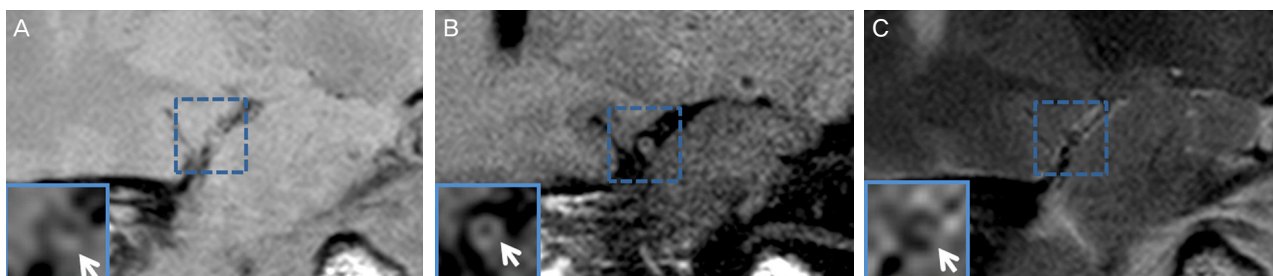
**Figure 1.** Initial and follow-up MR angiography. (A) First MR angiography which was taken when the patient had presented with peripheral dizziness 5 years ago shows no significant stenocclusion in the intracranial arteries. (B) Second MR angiography reveals occlusion of right distal internal carotid artery (arrow).



**Figure 2.** Conventional cerebral angiography. Right internal carotid angiograms (A: anteroposterior view, B: lateral view) shows occlusion of right distal internal carotid artery with initiation of moyamoya vessels (Suzuki grade 2, arrow). Left internal carotid angiogram (C) and left vertebral angiogram (D) illustrates prominent leptomeningeal collateral flow through anterior communicating artery and posterior circulation.

칼슘제를 복용하고 있었으며 항혈소판제나 항응고제는 복용하지 않았다. 어머니에게 고혈압이 있었고 뇌혈관질환이나 자가면역질환과 관련된 가족력은 없었다. 환자는 5년 전에 말초저림증 때문에 뇌자기공명영상과 자기공명혈관촬영을 하였고 뇌혈관에 뚜렷한 협착이나 폐색은 없었다(Fig. 1-A). 그러나 최근 2개월 전부터 발생한 구음장애의 원인을 찾기 위하여 시행한 뇌자기공명영상과 자기공명혈관촬영술에서 오른쪽 내경동맥의 원위부가 완전 폐색이 있었다(Fig. 1-B).

혈액검사서 공복혈당은 81 mg/dL, 전체 혈중콜레스테롤은 202 mg/dL, 중성지방은 57 mg/dL, 저밀도지질단백질은 121 mg/dL, 호모시스테인은 10.1  $\mu$ mol/L로 정상이었으며, 갑상선호르몬과 갑상선글로불린항체, 미세소체항체, 갑상선자극호르몬수용체항체, 전신 혈관염과 관련된 자가항체검사도 정상이었다. 심전도에서 부정맥도 없었다. 고식적혈관조영술에서 오른쪽 내경동맥 원위부 폐색과 함께 뇌기저부의 결순환이 다소 발달하여 Suzuki grade 2에 해당하였다(Fig. 2). 전대뇌동맥과 후대뇌동맥의 연속



**Figure 3.** High resolution MRI. The right middle cerebral artery (MCA) is collapsed and occluded without atherosclerotic plaque. The outer diameter of MCA is 2.11 mm without positive remodeling. The outer diameter of vessel wall was measured on cross-sectional images of the most smallest lumen on proton density-weighted image. The boundary of the vessel was defined as the surface between the vessel wall and meninges (or cerebrospinal fluid).<sup>4</sup> (A) Proton density-weighted image (B) T1-weighted fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) image (C) T2-weighted image.

막결순환을 통해 오른쪽 반구에 혈액공급이 이루어지고 있었다.

고해상도자기공명영상에서는 협착이 가장 심한 부위의 단면에서 뇌수막 혹은 뇌척수액에 접하는 부위를 경계로 하여 직경이 가장 작은 부위를 동맥 외경(outer diameter)<sup>4</sup>으로 정하였고 증례에서는 2.11 mm로 측정되었다. 또한, 죽경화증에서 흔히 나타나는 혈관벽의 편심 플라크<sup>5</sup>는 보이지 않았고(Fig. 3) 가돌리늄조영 T1영상에서 오른쪽 중대뇌동맥에 경미한 혈관벽 조영이 보였다. 모야모야병에서 가장 흔히 동반되는 돌연변이인 염색체 17번에 위치한 Ring finger protein 213 (*RNF213*) 유전자의 p.Arg4810Lys (A4810K, 표준서열NP\_001243000.1 기준)을 확인하기 위하여 혈액을 채취한 후 *RNF213* 유전자의 60번째 엑손(exon)을 자체 제작한 길잡이(primer, forward, 5'-GCTGCATCACAGGAAATGAC-3', reverse, 5'-AAGGAGTGAGCCGAGTTTGA-3')를 이용하여 중합효소연쇄반응을 시행한 후 염기서열분석을 하였다. 그 결과 14429번째 염기서열인 구아닌(Guanine, G)이 아데닌(Adenine, A)으로 바뀌는 c.14429G>A 돌연변이(표준서열NM\_001256071.1)의 이형접합체(heterozygote)가 발견되었다. 환자는 아스피린과 칼슘통로차단제를 처방받은 후 퇴원하였으며 이후 6개월 동안 증상의 재발은 없는 상태이다.

## 고 찰

본 증례는 죽경화의 위험인자가 없는 성인 여성에서 이전에 협착이 뚜렷하지 않았던 혈관이 5년 만에 폐색되었고, 진단에 합당한 영상결과와 *RNF213* 유전자 돌연변이가 확인되어 모야모야병으로 판단하였다. 고식적혈관조영술에서 오른쪽 원위부 내경동맥 폐색과 뇌기저부의 결순환이 있었고, 모야모야혈관병 증을 유발할 수 있는 다른 질환은 없었기 때문에, 진단기준에 따라 추정모야모야병(probable moyamoya disease)에 부합한다.<sup>6</sup>

성인에서 모야모야혈관병증이 나타났을 때 두개내혈관의 죽경화증에 의한 혈관변화와 감별하는 것은 치료 및 예후 판단에 있어 매우 중요하다. 최근 *RNF213* 유전자 돌연변이가 모야모야병의 감수성 유전자로 밝혀져서, 진단에 큰 도움이 되고 있다. 우리나라와 일본, 중국의 모야모야병 환자를 대상으로 한 연구에서 환자의 74.5% (187/251)에서 *RNF213* 유전자의 R4810K 돌연변이가 있었으며 대조군에서는 2.5% (18/707)에서 동일한 돌연변이가 나타나 돌연변이 유전자가 있는 경우 모야모야병에 대한 비교위험도가 112배 높았다. *RNF213* 유전자 돌연변이가 확인된 모야모야병을 가진 환자 대상 연구에서 94.1% (176/187)에서 이형접합체를 보였고, 연구에 포함된 30명(16.0%)의 우리나라 환자에서는 동형접합체가 없었다.<sup>7</sup> 또한, *RNF213* 유전자 돌연변이의 양상에 따라서 모야모야병의 표현형도 다를 수 있다. 그러나 일본 연구에 의하면 두개내혈관죽경화의 약 20%에서 동일한 돌연변이가 나타난다는 보고가 있어 유전자검사의 결과 해석에 주의가 필요하다.<sup>8</sup>

모야모야병을 진단하는 데 혈관벽을 볼 수 있는 고해상도자기공명영상의 이용이 점차 증가하고 있다.<sup>4</sup> 최근 모야모야병과 두개내죽경화증에 의한 혈관 협착과 폐색은 고해상도자기공명영상으로 확인한 한 연구에 의하면 두개내죽경화의 경우에는 편심성(eccentric) 협착과 플라크가 보이고 혈관 외경이 큰 혈관벽의 양성 재형성(positive remodeling)이 특징이나 모야모야병의 경우 전체 동맥직경이 작고 동심성(concentric) 폐색 혹은 협착 양상을 보였다.<sup>5</sup> 한 국내 연구에 의하면 중대뇌동맥 외경 2.39 mm를 기준으로, 그보다 외경이 작을 경우 모야모야병 진단의 민감성 90%, 특이성 83.3%였으며<sup>9</sup> 이번 증례의 경우 외경이 2.11 mm로 모야모야병에 가까운 결과를 보였다.

일반적으로 모야모야병은 대부분 소아기에 진행하여 성인이 되기 전에 혈관협착과 폐색의 진행이 끝나고 성인에서는 진행

하지 않는 것으로 알려져 있다. 하지만 최근 연구에 의하면 성인모야모야병을 추적검사했을 때, 환자의 23.8%에서 진행하였으며 특히 여성에서 모야모야병의 진행 위험이 높았다.<sup>10</sup> 또한 현재까지 성인에서 발견된 모야모야병이 이미 소아시기에 발생한 혈관협착과 폐색이 발견된 것인지, 아니면 성인이 되어서 새로 발생한 것인지 잘 알려진 바가 없다. 본 증례로 미루어 볼 때 성인모야모야병 환자의 일부는 성인이 된 이후에 발생하는 것으로 추정할 수 있다.

증례와 같이 성인에서 모야모야병이 의심되는 경우에, 유전자검사와 고해상도자기공명영상을 촬영하는 것이 죽경화증으로 인한 협착과 감별하는 데 도움을 줄 수 있겠다.

## REFERENCES

1. Houkin K, Yoshimoto T, Kuroda S, Ishikawa T, Takahashi A, Abe H. Angiographic analysis of moyamoya disease--how does moyamoya disease progress? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1996;36:783-787; discussion 788.
2. Shimoda Y, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Temporal profile of de novo development of moyamoya vasculopathy in an adult: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:339-342.
3. Fukaya R, Yoshida K, Akiyama T, Kawase T. De novo development of moyamoya disease in an adult female. Case report. *J Neurosurg* 2009;111:943-946.
4. Kim YJ, Lee DH, Kwon JY, Kang DW, Suh DC, Kim JS, et al. High resolution MRI difference between moyamoya disease and intracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol* 2013;20:1311-1318.
5. Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, Agid R, Willinsky RA, Terbrugge KG, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology* 2009;72:627-634.
6. Fukui M. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99 Suppl 2:S238-240.
7. Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, et al. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* 2011;6:e22542.
8. Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, et al. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 2012;78:803-810.
9. Kim JM, Jung KH, Sohn CH, Park J, Moon J, Han MH, et al. High-resolution MR technique can distinguish moyamoya disease from atherosclerotic occlusion. *Neurology* 2013;80:775-776.
10. Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, Nanba R, Hokari M, Iwasaki Y. Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke* 2005;36:2148-2153.