R544C 돌연변이를 가지는 90세 이상 카다실 환자들의 임상적 특성

고근혁 이정석

제주대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Clinical Characteristics of Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patients with R544C Mutation Aged 90 or Older

KeunHyuk Ko, MD, JungSeok Lee, MD

Department of Neurology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy is an inherited small vessel diseases caused by mutations in the Notch3 gene. In Caucasian patients, the average life expectancy was 65 years for men and 71 years for women. However, this does not seem to be the case in patient with R544C mutation, which is a rare mutation in Caucasian patients. Herein we report two patients with R544C mutation who were older than 90 years who were not previously reported.

J Korean Neurol Assoc 37(1):55-58, 2019

Key Words: CADASIL, R544C mutation

카다실(cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)은 주로 Notch3 유전자의 변이에 의하여 발생하는 질환으로 혈관평활근세포(vascular smooth muscle cells)의 파괴와 파괴된 혈관평활근세포 주위에 과립오스뮴 친화물질(granular osmiophilic material)의 침착을 특징으로 한다.¹ 뇌졸중, 혈관인지장애(vascular cognitive impairment), 만성 두통과 우울증 등이 발생하며 지금까지 보고된 대다수 카다실 환자들은 60세 경 보행장애, 65세 경 외상상태(bed-ridden state) 그리고 60대 중반에서 70대 초반에 사망하는 예후를 보인다.^{1,2} 제주도와 타이완에서는 R544C 돌연변이가 카다실 환자의 70-90% 정도를 차지하나 일본과 네덜란드에서 한 예, 중국 본토에서 보고된 52예 중 2예(3.8%) 외에 다른 나라에서는 보고된 바가 없다.²⁻⁸ R544C 돌연변이

를 가진 카다실 환자가 보이는 특성에 대하여는 다수의 논문이 있으나,⁵⁻⁸ 국내외적으로 90세 이상 초고령층(the oldest old)에서 생존한 카다실 환자에 대한 임상 보고가 없어서 저자들이 경험한 2예를 보고한다.

증례

증례1

2009년 82세 남자가 2년 전부터 심화된 기억력장애로 내원하였다. 남자는 49세 우측 상하지 부전마비가 있었으나 호전되어 불편 없이 지내던 중 내원 2년 전 지인의 보증을 섰다가 문제가 되어 심한 스트레스를 받았다고 하며 그 후 기억력장애가 심화된다고 호소하였다. 배뇨 조절 능력도 저하되었다. 환자는 4남 중 장남이며 부친이 70대 경 뇌졸중이 발생한 후 사망한 가족력이 있다. 둘째 남동생은 젊은 나이에 사고로 사망하였으며, 셋째 남동생은 78세로 뇌졸중 때문에 요양시설 입원 중이고 막내 남동생은 50대 뇌졸중으로 사망하였다. 과거력상 내원 10년 전 흡연을 중단하였으며 간헐

Received August 22, 2018 Revised October 15, 2018

Accepted October 15, 2018

Address for correspondence: JungSeok Lee, MD

Department of Neurology, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea

Tel: +82-64-754-8178 Fax: +82-64-727-3114

E-mail: nrlee71@naver.com

적인 음주력 있었고 70대 중반부터 항고혈압제 투약 중이었다. 환자는 9년 학력이었으며 2009년 6월 서울신경심리검사(Seoul Neuropsychological Screening Battery)상 기억력을 포함한 모든 인지영역의 저하 소견과 일상생활 능력의 저하 소견을 보이는 임상 치매척도(Clinical Dementia Rating, CDR) 1단계 치매 상태였다. 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination, MMSE)가 25점이고 CDR-sum of boxes (SOB) 4점이었다. 2009년 뇌 자기공명영상은 바깥섬유막(external capsule)을 포함한 광범위한 백질고신호강도(white matter hyperintensities)와 왼쪽 대뇌부챗살(corona radiata)에 만성 뇌경색 소견을 보였다. 뇌 자기공명혈관조영은 정상이었다. 아포지단백E유전형(Apolipoprotein E genotyping)은 E3E3이었다. Notch3유전자검사에서 엑손(exon) 11의 1,708번째 염기서

열이 C에서 T로 치환되어 아르기닌에서 시스테인으로 아미노산이 변경된 R544C 돌연변이가 확인되었고 이형접합체(heterozygote)였다. 자녀들은 모두 무증상이었으며 증상 발생 전까지는 Notch3 유전자검사 시행을 원치 않았다. 환자는 그 후 추적관찰되지 않던 중 2012년 인지기능 악화를 주소로 재내원하였으며 2012년 뇌 자기공명영상에서 2009년과 달리 왼쪽 해마(hippocampus)부위 뇌경색이 보였고(Fig. A-C), MMSE 19점, CDR 1단계, CDR-SOB 6점이었다. 환자는 2015년 CDR 2단계 상태로 진행하였고 MMSE 19점, CDR-SOB 10점이었다. 2018년 4월, 91세인 환자는 혼자서 식사 가능하며 대변 뒷처리도 간혹 안되고 지팡이를 사용하여 단거리 보행 가능한 상태로 CDR 2단계 치매이며 MMSE 12점, CDR-SOB 12점이다.

Figure. Fluid attenuated inversion recovery brain images of the two patients. Case 1 (A-C) shows extensive white matter hyperintensities including external capsule and chronic infarction in the left medial temporal lobe. Case 2 (D-F) shows extensive white matter hyperintensities including external capsule.

증례2

2014년 89세 여자가 1년 전부터 심화된 기억력장애로 내원하였다. 여자는 고혈압의 기왕력 이외에는 특별한 증상 없이 88세까지 건강히 지냈으며 3남 3녀 중 차녀였고 환자의 부모와 다른 형제자매들의 뇌졸중 병력은 뚜렷하지 않았다. 음주력과 흡연력은 없었다. 환자는 무학력이었으며 심한 난청과 배내장으로 인한 시력저하를 보였다. 2014년 11월에 신경심리검사에서 MMSE 7점, CDR 2단계, CDR-SOB 11점이었다. 2014년 뇌 자기공명영상은 바깥섬유막을 포함한 광범위한 백질고신호강도를 보였다(Fig. D-E). Notch3유전자검사에서 R544C 돌연변이가 확인되었고 이형접합체였다. 아포지단백E유전형은 E3E3이었다. 자녀들은 모두 무증상이었으며 증상 발생 전까지는 Notch3유전자검사 시행을 원치 않았다. 2017년 11월, 환자는 MMSE 4점, CDR 2단계, CDR-SOB 12점이었다. 2018년 5월, 93세인 환자는 식사할 때 약간의 도움이 필요하며 대변 뒷처리까지 간혹 안되고 올해 7월 혼자서 화장실에 간 후 넘어져 낙상을 하는 등 보행이 불안정한 상태로 CDR 2단계 치매이며 MMSE 4점, CDR-SOB 12점이다.

고 찰

저자들은 국내외적으로 아직까지 보고된 바 없는, 90세가 넘어도 생존하고 있는 2명의 카다실 환자의 특징을 보고한다. 2명의 환자 모두 특별한 증상 없이 지내다가 80세가 넘어서 발생한 기억력저하를 주소로 내원한 경우이며 첫 내원 후 신경심리검사와 뇌 자기공명영상검사를 통하여 광범위한 뇌소혈관질환(cerebral small vessel disease)과 치매가 진단된 경우이다. 2명 환자 모두 현재 치매 상태로 기억력장애를 비롯한 인지장애와 도둑망상 등 행동심리증상을 보여 알츠하이머치매와 임상적으로 유사한 양상을 보이나 아포지단백E유전형이 E3E3이며 아밀로이드 양전자방출단층촬영(Amyloid Positron Emission Tomography)이 시행되지 못하여서 치매의 원인에 대한 정확한 분석은 불가능하였다.

카다실 환자가 90세 이상에서 생존이 가능하다는 것은 매우 이례적인 일이다. 411명의 유럽 카다실 환자를 대상으로 한 연구에서 최고령 사망자의 연령은 남자가 68세, 여자가 74세였다.² 229명의 이탈리아 카다실 환자의 임상적 특성 연구에서 참여자의 연령은 58±15세, 첫 증상 발생 연령은 49±17세였다.⁹ 51명의 일본 카다실 환자의 유전적, 임상적 특성 연구에서 참여자의 연령은 50±11세, 치매 발생 연령은 58±5세였다.⁴ 상기 3개의 카다실 연구에 참여한 691명 중 R544C 돌연변이를 가진 사람은 아무도 없었다. 다만 일본

에서 R544C 돌연변이를 갖는 카다실 환자를 2018년에 보고하였다.⁸

R544C 유전형을 가진 본 2증례는 특별한 증상 없이 지내다가 80세가 넘어서 발생한 기억력저하로 내원한 경우이고 백인(caucasian) 카다실 환자와 비교하여 뚜렷이 다른 임상양상을 보인다. 95명의 타이완 카다실 환자에 대한 연구에서 연구 대상의 71%가 R544C 돌연변이를 보였는데 R544C가 아닌 다른 돌연변이를 가진 군과 비교시 R544C 돌연변이군이 9년 늦게 카다실 첫 증상이 발생하였고 혈관인지장애를 가진 환자가 통계적으로 유의하게 많았다.⁵ 본 2증례가 포함이 안된, R544C 돌연변이를 가진 73명의 제주 카다실 환자 임상 연구에서 인지장애 발생 연령은 66±10세였다.¹⁰ 카다실에서 유전형-표현형의 연관성은 아직 확증되지 못하였다. 그러나 제주도와 타이완 연구 결과는 R544C 돌연변이군의 임상 경과가 다른 돌연변이군과 다를 수 있음을 보여주며 본 2증례는 이러한 의견을 지지해 준다.

흡연이나 고혈압을 포함한 혈관위험인자가 카다실 환자의 예후에 어떤 영향을 미치는 지에 대하여는 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다. 증례1의 경우 70대 초반까지 흡연력이 있었으며 70대 중반부터 고혈압이 있었다. 증례2의 경우 흡연력, 음주력은 없었고 고혈압 병력만 있었다.

본 2증례 모두에서 자녀들에게 카다실 유전자검사를 권유하였으나 검사가 시행되지 못하였다. 환자 자녀들은 모두 무증상이었고 환자가 80세 이상에서 발생한 치매로 내원하여 검사의 필요성에 대한 인식이 떨어져서 자녀 중에 증상이 발생하였을 때 유전자검사를 받기로 약속하였다. R544C 돌연변이를 갖는 카다실 환자의 경우 다른 돌연변이를 갖는 카다실 환자와 임상 경과가 다를 수 있으므로 유전형을 고려하지 않고 카다실 환자의 예후를 일반화하여 설명하면 안 된다는 것을 보여준다.

REFERENCES

- Chabriot H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8:643-653.
- Opherk C, Peters N, Herzog J, Luedtke R, Dichgans M. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004;127:2533-2539.
- Liu X, Zuo Y, Sun W, Zhang W, Lv H, Huang Y, et al. The genetic spectrum and the evaluation of CADASIL screening scale in Chinese patients with NOTCH3 mutations. *J Neurol Sci* 2015;354:63-69.
- Ueda A, Ueda M, Nagatoshi A, Hirano T, Ito T, Arai N, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of CADASIL in Japan: the experience at a referral center in Kumamoto University from 1997 to 2014. *J Neurol* 2015;262:1828-1836.
- Liao YC, Hsiao CT, Fuh JL, Chern CM, Lee WJ, Guo YC, et al. Characterization of CADASIL among the Han Chinese in Taiwan: dis-

- tinct genotypic and phenotypic profiles. *PLoS One* 2015;10:e0136501.
6. Lee JS, Choi JC, Kang SY, Song SK, Kang JH, Song JK, et al. Clinical and MRI profiles predicting clinical overt stroke in patients with CADASIL. *J Korea Neuro Assoc* 2012;30:93-99.
7. Lee JS, Ko K, Oh JH, Park JH, Lee HK, Florioli D, et al. Cerebral microbleeds, hypertension, and intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Front Neurol* 2017;8:203.
8. Mukai M, Mizuta I, Ueda A, Nakashima D, Kushimura Y, Noto YI, et al. A Japanese CADASIL patient with homozygous NOTCH3 p.Arg544Cys mutation confirmed pathologically. *J Neurol Sci* 2018;394:38-40.
9. Bianchi S, Zicari E, Carluccio A, Di Donato I, Pescini F, Nannucci S, et al. CADASIL in central Italy: a retrospective clinical and genetic study in 229 patients. *J Neurol* 2015;262:134-141.
10. Lee JS, Ko K, Oh JH, Park JH, Lee HK. Phenotypic features of cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy subjects with R544C mutation. *Dement Neurocogn Dis* 2016;15:15-19.