

신경섬유종증 환자의 1형 히아리기형과 척수공동증

신지용^a 김흥전^a 강사윤^b

제주대학교병원 신경과^a, 제주대학교 의학전문대학원 신경과학교실^b

A Case of Chiari Type 1 Malformation and Syringomyelia in Neurofibromatosis Type 1 Patient

Jiyoung Shin, MD^a, Hongjeon Kim, MD^a, Sa-Yoon Kang, MD^b

Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea^a

Department of Neurology, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea^b

A 26-year-old woman presented with skin pigmentation and numbness on the upper arm. More than six café au lait spots over 15 mm diameter could be seen throughout her skin. Neurofibromatosis (NF) type 1 was diagnosed based on genetic study. The brain magnetic resonance imaging (MRI) showed Chiari type 1 malformation and syringomyelia was noted in the C2 to T7 level in the spinal MRI. We suggest Chiari malformation and syringomyelia could be a rare manifestation in a patient with NF type 1.

J Korean Neurol Assoc 40(1):70-72, 2022

Key Words: Chiari malformation, Neurofibromatosis, Syringomyelia

신경섬유종증 1형은 17번 염색체의 돌연변이로 유전되는 신경 피부질환이다. 신경섬유종증 1형의 주요한 임상적 특성은 다수의 담갈색반점, 신경섬유종, 접힘부위 주근깨(intertriginous freckling), 리슈결절, 시신경교종이다. 이외에도 경골의 거짓관절증, 척추측후만증, 혈관형성이상, 작은 키, 대두증, 발작, 정신지체, 신장 또는 부신종양 등이 동반되기도 한다.¹ 그리고 드물게 히아리기형과 척수공동증이 동반된 신경섬유종증 1형 환자가 보고되었다.²⁻⁶ 저자들은 신경섬유종증 1형에서 척수공동증과 1형 히아리기형이 동반된 환자를 경험하여 보고한다.

증례

26세 여자가 안과의원 진료 중 발견된 양안의 리슈결절로 본원 신경과에 의뢰되었다. 신경계진찰에서 뇌신경, 운동기능, 소뇌기능과 심부건반사는 정상이었다. 감각기능 검사상 왼쪽 상지에서 촉각과 침통각각각이 저하된 소견만 관찰되었다. 신체검사에서 겨드랑이, 아래팔, 몸통 부위에 6개 이상의 담갈색반점이 확인되었지만 신경섬유종과 신체 기형은 관찰되지 않았다. 인지기능검사와 신경전도검사는 정상이었다. 과거 병력에서 특이 소견은 없었다. 환자의 아버지에게도 반점이 관찰된다고 하였지만 직접 확인할 수는 없었다. 임상적으로 리슈결절과 6개 이상의 담갈색반점이 확인되어 신경섬유종증 1형 진단에 부합하지만 신경섬유종증 확진위해 유전자검사와 뇌 magnetic resonance imaging (MRI)을 시행하였다. 뇌 MRI에서 시신경교종을 포함한 종양은 없이 외측 및 제3뇌실 비대와 히아리기형 소견이 관찰되었다(Fig. A). 또한 시상영상에서 경부척수 부위에 낭종 소견이 관찰되어 척추 MRI를 시행하였고, 두 번째 경부에서 일곱 번째 흉부 척수 전반에 광범위한 척수공동증이 관찰되었다(Fig. B, C). 신경섬유종증 1형과 관련된 유전자검사서 이형접합체 병원성변이(c6792C>A.p.Tyr2264)가 확인되었다. 척수공동증은 신경외과와 협진하여 경과 관찰중이며

Received September 10, 2021 Revised January 3, 2022

Accepted January 3, 2022

Address for correspondence: Sa-Yoon Kang, MD
Department of Neurology, Jeju National University College of Medicine, 102 Jejudaehak-ro, Jeju 63243, Korea
Tel: +82-64-754-8175 Fax: +82-64-717-1630
E-mail: neurokang@jejunu.ac.kr

*This work was supported by the 2021 education, research and student guidance grant funded by Jeju National University.

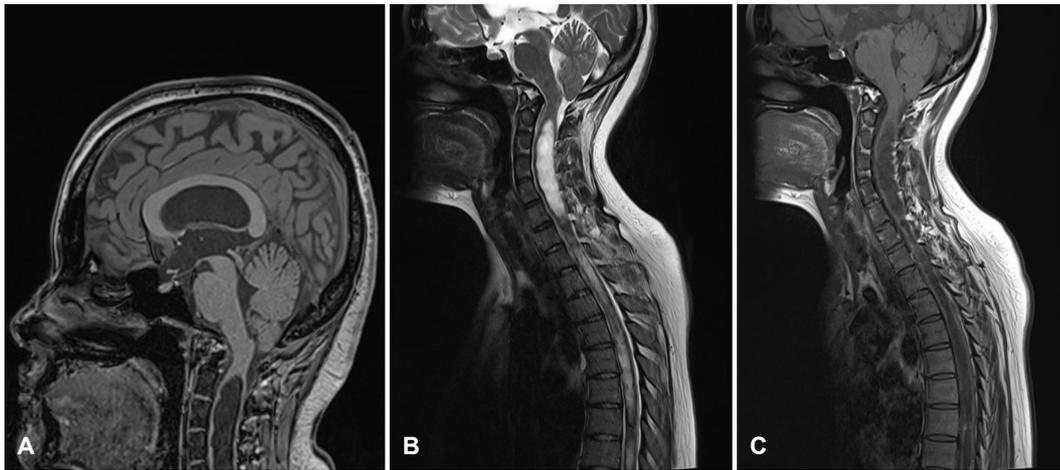


Figure. Brain and spine MRI in Neurofibromatosis type 1 patient. (A) T1-weighted sagittal brain MRI shows Chiari type 1 malformation and syrinx. (B, C) The spine MRI shows syringomyelia with non-enhancing heterogeneous signal lesion at cervicothoracic spinal cord. MRI; magnetic resonance imaging.

추적 기간에 신경계증상 변화는 관찰되지 않았다.

고 찰

신경섬유종증 1형은 일반적으로 미국 국립보건원에서 제시한 진단기준을 적용하며, 7가지 임상 소견 중 2가지 이상을 만족하면 진단이 가능하다.⁷ 본 환자도 가족력은 없지만 2개 이상의 리슈겔 절과 6개 이상의 담갈색반점이 확인되어 진단기준에 부합하였고 유전자검사를 통해 확진 되었다. 신경섬유종증 1형은 중추신경계와 피부에 종양을 유발하는 대표적인 신경피부질환으로 다양한 임상 양상을 보인다. Afifi 등²이 신경섬유종증 1형에서 히아리기형과 뇌실확장이 동반된 경우를 처음 기술하였고, 본 환자처럼 1형히아리기형 이외 척수공동증이 동반된 신경섬유종증 1형이 드물게 보고되었다.^{3,6} 신경섬유종증 환자에서 종양 없이 뇌실확장이 관찰되면 히아리기형 동반 여부를 확인할 필요가 있다. 척수공동증이 동반된 환자에서 척추측만증이나 시신경로교종을 보이는 신경섬유종증 환자도 보고되었다.⁶ Tubbs 등⁸의 후향 연구에서 1형 히아리기형으로 수술받은 소아 환자의 5.4%에서 신경섬유종증 1형 진단을 받았다. 또한 신경섬유종증 1형으로 진단된 환자의 8.6%에서 1형 히아리기형이 동반되어 있었다.

신경섬유종증 1형 유전자는 세포 성장과 증식을 조절하는 neurofibromin 단백질 생성과 관련이 있고, 유전자 이상으로 인해 비정상적인 세포 증식이 유발된다. Neurofibromin은 중추신경내 고리 일인산아데노신(cyclic adenosine monophosphate) 조절에 관여하여 시신경로교종 형성에 중요한 역할을 한다. 신경섬유종증 1형은

중추 및 말초신경계에 종양을 유발하며, 종양 형성의 일차적인 요인은 *NF1* 종양억제 유전자 종자계 돌연변이에 기인한다. 또한 체세포 돌연변이에 의한 *NF1* 유전자 이형접합성의 소실이 슈반세포 신경섬유종을 유발하는 것으로 알려져 있다.⁹

신경섬유종증 1형의 진단에는 고전적인 진단기준이 아직 널리 이용되고 있지만 최근 새로운 임상 양상 소견이 보고되고 있다. 담갈색반점과 신경섬유종 이외 혈관과오종, 버찌혈관종, 황색육아종, 과다색소침착 등의 피부 병변이 관찰된다. 피부 병변 이외 뇌 MRI에서 이상 신경아교종을 시사하는 고신호강도병변이 관찰되고, 맥락막과오종, 뇌혈관형성이상, 모야모야병 등의 소견을 보일 수 있다. 또한 작은 신장, 두눈먼거리증, 치진귀, 아래로 치우친 안검열 등의 신체이상을 보이는 Noonan syndrome이 신경섬유종증 1형 환자에서 동반될 수 있다.^{7,10}

유전자 분석이 신경섬유종증 1형 진단에 도입되면서 더욱 다양한 임상 양상이 보고되고 있다. 본 증례에서 동반된 히아리기형과 척수공동증은 신경섬유종증 1형의 드문 임상 소견으로 간주될 수 있다. 특히 청소년기에 히아리기형과 척수공동증이 진단된 환자에서 신경섬유종증 1형 동반 여부에 대한 확인이 필요하다.

REFERENCES

- Ly KI, Blakeley JO. The diagnosis and management of Neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am* 2019;103:1035-1054.
- Afifi AK, Dolan KD, Van Gilder JC, Fincham RW. Ventriculomegaly in neurofibromatosis-1. Association of Chiari type 1 malformation. *Neurofibromatosis* 1988;1:299-305.

3. Dooley J, Vaughan D, Riding M, Camfield P. The association of Chiari type 1 malformation and Neurofibromatosis type 1. *Clin Paediatr* 1993;32:189-190.
4. Battistella PA, Perilongo G, Catollo C. Neurofibromatosis type 1 and Chiari type 1 malformation: an unusual association. *Child's Nerv Syst* 1996;12:336-338
5. Fernandez JA, Calleja PB, Paseual CI. Syringomyelia, Chiari 1 malformation and scoliosis in a patient with type 1 neurofibromatosis. *An Esp Paediatric* 1998;48:522-524.
6. Incecik F, Ozlem HM, Altunbasak S. Optic pathway glioma, scoliosis, Chiari type 1 malformation, and syringomyelia in a patient with Neurofibromatosis type 1. *J Neurosci Rural Pract* 2013;4(Suppl 1): S141-S143.
7. Karaconji T, Whist E, Jamieson RV, Flaherty MP, Grigg JRB. Neurofibromatosis type 1: review and update on emerging therapies. *Asia Pac J Ophthalmol* 2019;8:62-72.
8. Tubbs RS, Rutledge SL, Kosentka A, Bartolucci AA, Oakes WJ. Chiari 1 malformation and Neurofibromatosis type 1. *Paediatr Neurol* 2004; 30:278-280.
9. Brems H, Beert E, de Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in Neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol* 2009;10:508-515.
10. De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, Carta C, Neri C, Bellacchio E, et al. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;77:1092-1101.