

제 1형 신경섬유종증에 합병된 모야모야병 1례

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실

이미아 · 엄주필 · 이해용 · 차병호

A Case of Moyamoya Disease with Neurofibromatosis Type I

Mi A Lee, M.D., Joo Pil Eum, M.D., Hae Young Lee, M.D. and Byung Ho Cha, M.D.

Department of Pediatrics, Wonju College of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

Neurofibromatosis type I is an autosomal dominant disorder with varied manifestations in bone, soft tissue, the nervous system and skin. This is characterized by cafe-au-lait spots, neurofibromas, Lisch nodules, optic glioma, bony displasia, and intertriginous freckling. One of the more serious aspect of the disease relates to the arterial involvement. Vascular changes in neurofibromatosis may occur in any arterial tree from the proximal aorta to the small arteries but these changes are most common in the renal arteries, aorta, celiac arteries and mesenteric arteries. Of the many complications observed in neurofibromatosis type I, cerebrovascular lesions may be the least appreciated. About 40 cases of neurofibromatosis type I associated with occlusive cerebrovascular disorders have been reported in the literature, but MRI and angiographic findings typical of moyamoya disease are rarely described. We experienced a case of moyamoya disease associated with neurofibromatosis type I in a 3-year-old girl who of complained gait disturbance and paraparesis and showed findings typical of moyamoya disease on MRI and carotid angiogram. (**Korean J Pediatr 2005;48:93-96**)

Key Words : Neurofibromatosis type I, Moyamoya disease

서론

신경섬유종증은 상염색체 우성의 유전 질환으로 태생기 초기에 신경섬유능선의 분화와 이주의 이상으로 골격계, 연조직계, 신경계, 피부 등 신체의 여러 기관을 침범하여 다양한 양상의 증상을 나타내는 질환이다. 제 1형 신경섬유종증은 밀크 커피색 반점(cafe-au-lait spots), 신경섬유종(neurofibroma), 홍채 과오종(Lisch nodules), 시신경교종(optic glioma), 전형적인 골병변(bony dysplasia), 거드랑이 또는 서혜부의 주근깨(freckling) 등의 임상 소견을 특징으로 하는 질환으로¹⁾, 도세포종양(islet cell tumor), 혈관 협착을 동반한 동맥이형성증 및 고혈압을 동반하는 경우가 있으며²⁾, 소수에서는 뇌막종, 신경종 및 갈색세포종이 합병된 사례가 보고된 바 있다³⁾. 드물기는 하나 제 1형 신경섬유종증은 혈관 병변을 동반하여 중한 합병증을 나타낼 수 있는데 이러한 혈관 병변은 근위 대동맥으로부터 소동맥까지 동맥 분지의 어느 부위에서도 발생할 수 있어 신동맥, 대동맥, 복

강동맥, 그리고 장간막 동맥의 병변에 대해서는 수차례 문헌에 보고된 바 있다⁴⁾. 신경섬유종증과 폐쇄성 뇌혈관 질환이 동반되는 증례는 전 세계적으로 약 40례 정도 보고된 바 있으나, 그 중 뇌동맥조영촬영상 전형적인 모야모야병의 양상을 보이는 경우는 매우 드물다⁵⁾.

이에 저자들은 3세 된 여아에서 신경섬유종증과 동반하여 뇌동맥조영촬영상 모야모야병을 확진한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환 아 : 강○○, 3세, 여아

주 소 : 보행 장애, 대부분마비(paraparesis)

현병력 : 환아는 출생 시부터 전신에 분포하는 밀크커피색 반점이 있었고, 정신 지체와 발달 지연을 보이던 중 내원 1주 전부터 발생한 보행 장애 및 대부분마비 증세를 주소로 본원 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 환아는 제태 기간 37주에 출생체중 2.9 kg으로 정상 분만으로 출생하였으며, 두 명의 형제 중 첫 번째 아이로 환아의 여동생은 정상적인 외형과 발달을 보였다. 과거력은 특기 사항 없었으나, 모친과 조부의 9형제들이 전신에 밀크

접수 : 2004년 8월 9일, 승인 : 2004년 9월 22일
책임저자 : 차병호, 연세대학교 원주의과대학 소아과학교실
Correspondence : Byung Ho Cha, M.D.
Tel : 033)741-1280 Fax : 033)732-6229
E-mail : cha12bho@wonju.yonsei.ac.kr

커피색 반점이 있었다.

진찰 소견 : 환아는 신장 82 cm, 체중 11.3 kg, 두위 46 cm 으로 모두 3-10 백분위수였고, 좌우측 액와부에 작은 크기의 주근깨를 보이며 전신에 5 mm 이상의 밀크커피색 반점이 다수 분포되어 있었다(Fig. 1). 그 외 눈이나 골격에 이상소견은 관찰



Fig. 1. The patient's skin showed multiple cafe-au-lait spots on whole body.

되지 않았다. 신경학적 검사상 양측 하지의 근력이 GIII로 저하되어 있었으나, 감각 기능의 이상은 없었다. 심부건 반사는 양측을 관절, 발목 반사가 항진되어 있었고, 양측 Babinski 증후는 양성이었으나, 발목 클로누스 반사는 보이지 않았다.

발달검사 : 한국형 영유아 발달 검사에서 조대 운동 영역에서 발달 지수 100, 미세 운동과 개인-사회성 능력에서 발달 지수 50, 언어와 인지-적응 능력에서 발달 지수 35를 보임으로써 발달 지연 소견을 보였다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사 및 생화학적 검사 상 특이 소견은 없었으며, 염색체 검사도 정상 소견을 보였다.

방사선 소견 : 뇌자기공명영상 촬영 상 대뇌 양측 반구의 위축성 변화와 대뇌 기저핵 부위와 뇌실주변 백질에 신호 증가를 보임으로써 허혈성 병변의 소견을 보였다(Fig. 2). 뇌동맥조영촬영 상 양측 원위 내경동맥과 중대뇌동맥의 폐쇄 소견이 관찰되었으며, 다수의 측부 혈관들이 전대뇌동맥 영역과 중대뇌동맥 영역에 분포되어 있는 모야모야병의 소견을 보였다(Fig. 3).

치료 및 경과 : 환아는 입원 1주째부터 보행 장애 및 대부전 마비 증상 호전되기 시작하여 입원 3주째에 신경학적 후유증 없이 퇴원하여 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

신경섬유종증에 합병된 혈관 병변에 관해서는 1945년 Reubi⁶⁾가 최초로 보고한 이래 신동맥, 대동맥, 복강동맥, 그리고 장간막 동맥 등에 발생한 혈관 병변에 대한 보고는 수차례 있었으나⁴⁾, 뇌혈관 병변의 동반에 관해서는 비교적 최근에 언급되기 시작하였다.

이러한 신경섬유종증에서의 혈관 병변의 발병 기전에 관해서

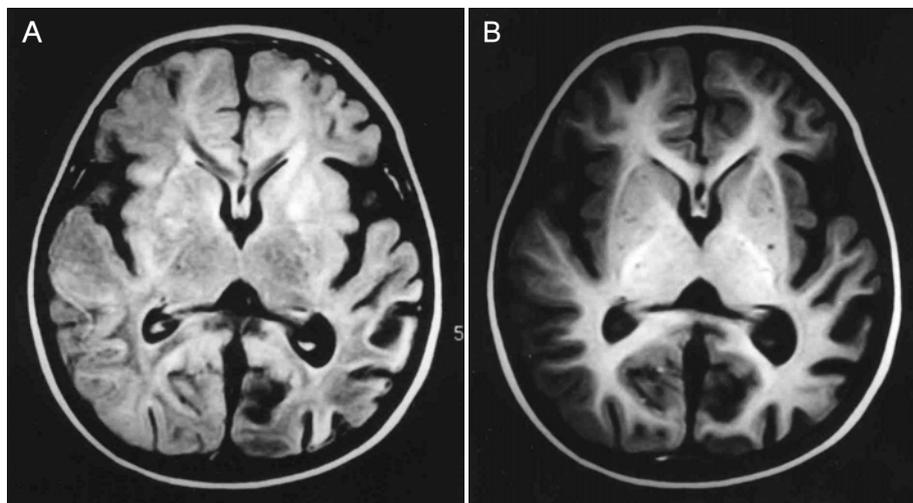


Fig. 2. Brain MRI shows marked hyperintensity in the subcortical and periventricular white matter, and deep gray matter secondary to ischemia and infarction in the internal carotid artery territories. (A) Enlargement of the small collateral vessels, particularly in the basal ganglia, can be demonstrated on T1-weighted axial image as numerous small circular or serpentine foci of signal void (B).

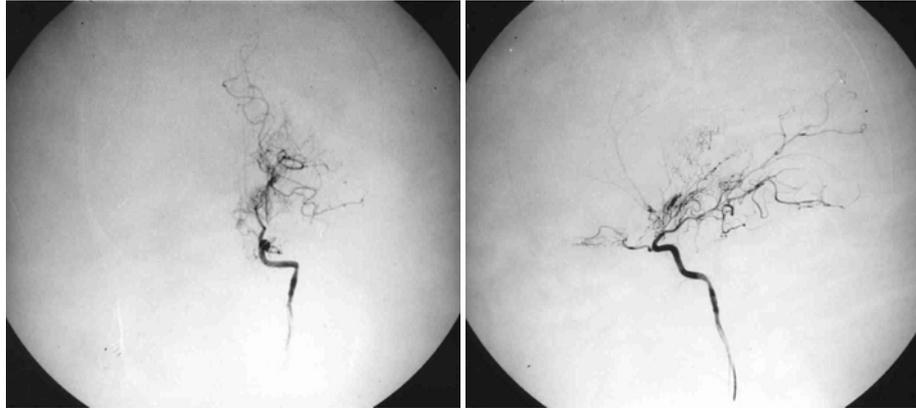


Fig. 3. The supraclinoid portion of the left internal carotid artery is almost completely occluded. A very rich collateral network is seen involving the ophthalmic artery and pial collaterals in the anterior cerebral artery and middle cerebral artery territories. The pial collateral circulation is markedly developed.

는 아직 정확히 밝혀진 바는 없다. Reubi⁶⁾는 신경섬유종증에 합병된 혈관 병변을 혈관 직경에 따라 세 군으로 나눈 바 있는데 직경 50-400 μm 범위의 혈관은 내막의 중심성 증식을 특징으로 하며, 직경 100-700 μm 범위의 혈관은 중막 또는 혈관벽 전체의 방추 세포 또는 유상피 세포의 결절성 증식을 특징으로 하고, 직경 0.5-1 mm 범위의 혈관은 섬유화된 내막의 편심성 증식과 소수의 방추 세포가 내막에 산발적으로 분포되어 있는 양상이 특징으로 내막 동맥류를 형성하는데 이는 대뇌 동맥류의 형성과 흔히 연관되는 형태이다. 또한 William Salyer와 Diane Salyer⁷⁾는 신경섬유종증에서의 신동맥 혈관 병변은 이차성 퇴행성 섬유화와 연관된 슈만 세포의 증식 때문이라 하였으며, Greene 등⁸⁾은 이러한 병변은 신경절신경종 조직 또는 신경섬유종 조직으로부터 기인한 것이라 하였다. Sobata 등⁹⁾은 뇌혈관 병변을 세 군으로 나누어, 첫 번째 군은 동맥 폐쇄성 병변으로 이는 주로 어린 나이에 발생하는 특징이 있으며, 두 번째 군은 동맥류 형성을 특징으로 하며 세 번째 군은 동맥 폐쇄성 병변과 동맥류가 공존하는 병변으로 두 번째와 세 번째 군은 40대 이후의 성인에 호발한다고 보고하였다. Levisohn 등¹⁰⁾은 제1형 신경섬유종증에서의 뇌혈관의 변화에 대하여 중대뇌동맥과 전대뇌동맥으로부터 기원하여 내경동맥의 상상돌기상부(supraclinoid portion)가 점차적으로 좁아지며, 그 결과로 생긴 측부혈행로의 생성으로 뇌저부에 이상 혈관망이 발달하는 소견(Moyamoya phenomenon)을 기술하였다. 신경섬유종증과 동반된 모야모야병에서 뇌혈관의 병리학적 소견은 섬유성 내막증식과 중막 섬유화로 이는 신경섬유종증시 체내 다른 부위에서 관찰되는 병변과 비슷한 양상이다¹¹⁾. 따라서 신경섬유종증시 동반되는 모야모야병의 뇌혈관의 변화는 다양한 혈관 병변 중에서 대뇌 혈관에 발생한 혈관염의 일종이라 생각된다¹¹⁾.

모야모야병은 1957년 Takenchi와 Shimizu¹²⁾에 의해 처음 기술된 뇌저부의 대뇌동맥의 폐쇄나 협착과 그로 인한 측부혈행로의 생성으로 특징지어지는 폐쇄성 뇌혈관 질환이다. 특징적인 뇌

동맥조영촬영 소견으로 연기가 피어오르는 양상(puff of smoke)의 의미를 지닌 병명으로 명명되었으며, 일본에서 가장 흔하기는 하나 전 세계적으로 보고되어지고 있다¹³⁾. 일본에서의 발병률은 연간 10만 명당 1명으로 여성에서의 발병률이 근소하게 높으며, 발병 연령은 10대 이전과 40대로 이봉성을 보인다¹⁴⁾. 병인에 관해서는 아직 정확히 밝혀진 바 없으나, 동맥경화증, 뇌수막염, 겸상적혈구성 빈혈, 결절성 동맥주위염, 방사선 치료 등 다양한 경우에 발생할 수 있으며, Sturge-Weber 증후군과 신경섬유종증 등 신경피부질환이 있는 경우에도 보고된 바 있다¹⁵⁾.

신경섬유종증에서 동반되는 뇌혈관 질환이 진행되는지 여부에 관해서는 아직 확실하게 밝혀진 바 없으나, Gilly 등¹⁶⁾은 43개월 된 신경섬유종증 환자에서 19개월과 43개월에 시행한 뇌동맥조영촬영상 더 악화된 폐쇄성 병변을 보였음을 보고하였다. Leone 등¹⁷⁾은 12년 후 시행한 검사에서 혈관 병변에 특이할만한 변화를 보이지 않은 성인 환자를 보고한 바 있고, Taboada 등¹⁸⁾은 2년 후 반복 시행한 검사에서 변화를 보이지 않은 환자를 보고하며 신경섬유종증에서의 혈관 병변은 진행하지 않는다고 하였다.

신경섬유종증과 뇌혈관 질환이 동반된 환자는 급성으로 발병한 일과성 뇌혈관 허혈, 뇌졸중, 또는 발작성 질환의 증상과 징후를 보이며, 드물게는 두통이나 지주막하 출혈의 증상이 나타나기도 한다¹⁹⁾. 소아에서는 일과성 뇌혈관 허혈과 연관되어있어 발병 시기가 4세 이전이라면 만성 혈량 부족으로 정신 지체와 같은 비가역적인 신경학적 결손을 초래할 수 있다²⁰⁾.

비록 급성 신경학적 쇠약을 보이는 신경섬유종증 환자에서 일차적으로 뇌혈관 질환이 고려되어야 하는 것은 아니지만, 과거 문헌에 발표된 증례나 본 증례의 환자의 경우 두 가지 질환의 연관성을 제시하므로, 모야모야병을 포함한 뇌혈관 질환은 신경섬유종증 환자에서 급성 신경학적 쇠약을 보일 때 반드시 고려되어야 하겠다.

신경섬유종증과 동반된 모야모야병의 치료에 관해서 항혈소판

제와 혈관확장술, 외과적 혈관재생술 등이 언급된 바 있으나, 이러한 경우 현재까지 아직 확립된 치료 방법은 없다¹⁹⁾.

요 약

저자들은 출생 시부터 전신에 분포하는 밀크 커피색 반점이 있고, 액와부에 작은 주근깨를 보이며 정신 지체와 발달 지연 등 제1형 신경섬유종증의 소견을 보이는 환아에서 급성 신경학적 쇠약 증세가 있어 시행한 뇌자기공명영상 촬영과 뇌동맥조영 촬영상 모야모야병의 소견이 동반된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Haslam RH. Neurocutaneous syndromes. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia : Saunders, 2004:2015.
- 2) Griffiths DF, Williams GT, Williams ED. Duodenal carcinoid tumors, pheochromocytoma and neurofibromatosis : islet cell tumor, pheochromocytoma and the von Hippel-Lindau complex : two distinctive neuroendocrine syndromes. Q J Med 1987;64:769-82.
- 3) Mautner VF. Monstrous, malignant degenerating neurofibroma of the lower leg in Recklinghausen disease. Dtsch Med Wochenschr 2004;129:1526.
- 4) Cornell SH, Kirkendall WM. Neurofibromatosis of the renal artery. An anual cause of hypertension. Radiology 1967;88:24-8.
- 5) Kwong KL, Wong YC. Moyamoya disease in a child with neurofibromatosis type-I. J Paediatr Child Health 1999;35:108-9.
- 6) Reubi F. Neurofibromatose et lesions vasculaires. Schweiz Med Wochenschr 1945;75:463-5.
- 7) Salyer WR, Salyer DC. The vascular lesions of neurofibromatosis. Angiology 1974;25:510-9.
- 8) Greene JF Jr, Fitzwater JE, Burgess J. Arterial lesions associated with neurofibromatosis. Am J Clin Pathol 1974;62:481-7.
- 9) Sobata E, Ohkuma H, Suzuki S. Cerebrovascular disorders associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis : A case report. Neurosurgery 1988;22:544-9.
- 10) Levisohn PM, Mikhael MA, Rothman SA. Cerebrovascular changes in neurofibromatosis. Dev Med Child Neurol 1978;20:789-93.
- 11) Erickson RP, Woolliscroft J, Allen RJ. Familial occurrence of intracranial arterial occlusive disease(Moyamoya) in neurofibromatosis. Clin Genet 1980;18:191-6.
- 12) Takeuchi K, Shimizu K. Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries. No To Shinkei 1957;9:37-43.
- 13) Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular 'moyamoya' disease : disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 1969;20:288-99.
- 14) Suzuki J, Kodama N. Moyamoya disease-A review. Stroke 1983;14:104-9.
- 15) Piepgras DG, Ueki K. Moyamoya disease. In : Wilkins RH, Rengachary SS, editors. Neurosurgery. 2nd ed. New York : McGraw-Hill, 1996:2125-35
- 16) Gilly R, Elabz N, Langre J. Multiple progressive cerebral arterial stenoses, stenosis of a renal artery and Recklinghausen's disease. A propos of a case of moyamoya in an infant. Pediatrie 1982;37:523-30.
- 17) Leone RG, Schatzki SC, Wolpov ER. Neurofibromatosis with extensive intracranial arterial occlusive disease. AJNR 1982;3:572-6.
- 18) Taboada D, Alouso A, Moreno J, Muro D, Mulas F. Occlusion of the cerebral arteries in Recklinghausen's disease. Neuroradiology 1979;18:281-4.
- 19) Woody RC, Perrot LJ, Beck SA. Neurofibromatosis cerebral vasculopathy in an infant : clinical, neuroradiographic and neuropathologic studies. Pediatr Pathol 1992;12:613-9.
- 20) Gordon N, Isler W. Childhood moyamoya disease. Dev Med Child Neurol 1989;31:98-107.