

급성 다발성 피질하뇌경색에 의한 기억상실로 발현된 카다실

조방훈* 류철형* 이경열*[†]

연세대학교 강남세브란스병원 신경과*, 세브란스 혈관대사연구소[†]

Amnesia Presenting Acute Multiple Subcortical Cerebral Infarctions in CADASIL

Bang-Hoon Cho*, Chul Hyoung Lyoo*, Kyung-Yul Lee*[†]

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine*, Seoul; Severance Institute for Vascular and Metabolic Research, Yonsei University College of Medicine[†], Seoul, Korea

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an adult-onset, autosomal dominantly inherited small-vessel disease of the brain caused by *NOTCH3* mutations. It is characterized by migraine with aura, mood disorder, recurrent subcortical infarctions, and dementia. We report a patient presenting sudden amnesia due to acute multiple cerebral infarctions as the first manifestation of CADASIL. Acute multiple subcortical infarctions were rarely reported in CADASIL. Acute multifocal infarction in subcortical area of CADASIL might be the severe disease presentation of cerebral small vessel disease. So, it should be differentiated with cardiogenic or artery-to-artery embolic infarctions that usually involved both cortical and subcortical areas.

J Neurosonol Neuroimag 2018;10(2):172-174

Key Words: Amnesia; CADASIL; Stroke

Received: June 29, 2018

Revised: July 17, 2018

Accepted: July 18, 2018

Address for correspondence:

Kyung-Yul Lee

Department of Neurology,
 Gangnam Severance Hospital,
 Yonsei University College of
 Medicine, 211 Eonju-ro,
 Gangnam-gu, Seoul 06273,
 Korea

Tel: +82-2-2019-3325

Fax: +82-2-3462-5904

E-mail: kylee@yuhs.ac

카다실(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)은 주로 19번 상염색체의 *NOTCH3* 유전자 변이에 의하여 발생하는 상염색체우성 유전소혈관질환이다.¹ 카다실은 임상적으로 조짐편두통, 뇌경색, 우울증 등 기분장애 그리고 인지장애와 치매를 보이는 질환으로 인지장애는 대부분의 경우 반복적인 뇌졸중에 의해서 악화되는 경과를 보이는 것으로 알려져 있다.² 임상증상은 주로 중년 이후에 발생하며 일부에서는 단독 증상으로 나타나기도 하지만 대부분은 조짐편두통, 뇌경색, 기분장애 및 인지장애의 순서로 시간경과에 따라서 발현된다.^{2,3}

자기공명영상은 카다실 진단에서 매우 중요한 역할을 하며 다수의 피질하뇌경색과 백질뇌병증이 관찰되며 임상양상이 발현되기 이전부터 자기공명영상의 변화가 나타나는 것으로 알려져 있다. 특히 바깥섬유막과 측두엽의 앞부분의 백질뇌병증은 카다실 진단에 도움이 되는 특징적인 소견이다.⁴ 카다실에서 뇌경색은 거의 대부분 피질하 영역에 발생하며 열공성 증후

군으로 나타난다.²

본 증례는 특이병력 및 가족력이 없이 갑작스럽게 발생한 기억상실로 내원하여 자기공명영상에서 급성 다발성 피질하뇌경색 및 백질 변화가 발견되고 유전자검사서 *NOTCH3* 유전자 변이가 발견되어, 카다실로 진단된 환자로 기존에 알려진 카다실 환자와는 다른 임상양상과 자기공명영상 소견을 보여서 보고하고자 한다.

증례

52세 남자 환자가 기억상실을 주소로 보호자에 의해서 내원하였다. 환자는 과거력상 특별한 질환은 없었으며 20년간의 흡연력이 있었다. 가족력으로는 어머니가 치매를 진단받았고 아버지 및 두명의 누나는 특별한 병력이 없었다. 환자는 대졸 학력으로 이혼 후 혼자 거주하였으며 최근까지 아들과 친척과 왕래하였으며 이상 소견은 없었다. 병원 내원 7일 전에 외출한

이후 기억이 없는 상태로 거주지와는 다른 도시에서 이상행동으로 경찰에 신고되어서 발견되었다. 내원 당시 신경학적 진찰상 좌측상하지에서 운동실조가 있었으며 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 점수는 2점이었다. 환자는 횡설수설하며 기억은 시간 순서 없이 단편적으로만 남아 있었고 간이정신상태검사는 16점(시간지남력 1점, 장소지남력 2점, 기억등록 3점, 주의집중 및 계산 0점, 기억회상 1점, 언어 및 시공간 구성 9점)이었다. 환자의 혈압을 비롯한 생체징후는 정상 범위에 있었으며(혈압 118/84 mmHg, 맥박 65회/분, 체온 36.7℃), 심전도는 정상 동율동이였다. 혈액학적 검사상 이상 소견은 없었으며 뇌척수액검사도 정상이었다. 뇌자기공명 확산강조영상에서 양측대뇌반구 백질과 좌측 중간소뇌다리에 다발성 뇌경색이 관찰되었다(Fig. 1A) 액체감쇠역전회복영상에서 심한 백질 변화와 동일 부위에 관류강조영상에서 시간지연이 보였다(Fig. 1B, C). 뇌자기공명혈관조영검사, 경흉부초음파, 24시간 홀터검사 모두 정상 소견이었으며, 경식도초음파에서 열린타원구멍(grade 1)이 발견되었다. 뇌자기공명영상에서 카다실을 시사하는 양측 측두엽 앞부분의 백질 변화가 관찰되어 시행한 *NOTCH3* 유전자 검사에서 exon 4의 505번째 염기서열에서 cytosine이 thymine으로 치환되어, 아미노산 arginine이 cysteine으로 바뀌는 돌연변이(c.505 C>T,

p.Arg169Cys)를 확인하였으며, 카다실로 확진하였다. 환자는 항혈소판제(clopidogrel 75mg, 1일 1회) 투약을 시작하였으며, 현재 운동실조 증상은 호전된 상태로, 외래 추적 관찰 중이다.

고찰

카다실은 유전성 뇌혈관질환 중에 가장 흔하며, *NOTCH3* 유전자의 변이에 의하여 발생하는 비아밀로이드형의 소혈관질환이다.⁵ *NOTCH3* 유전자는 혈관의 평활근에서 발현되고, 동맥의 분화 조절 및 평활근의 성숙(maturation)을 통하여 소동맥의 구조적, 기능적 통합에 필요한 단백질을 암호화하는 유전자이다.⁵

카다실은 조짐편두통, 피질하뇌경색, 기분장애 및 인지장애 등을 주 증상으로 하며, 이는 연령대나 질환의 이환 기간에 따라서 발생률의 차이를 보인다.² 이 중에 허혈뇌경색은 주로 피질하에 발생하며, 67%의 환자에서 열공증후군을 보이는 것으로 알려져 있다.²

본 증례에서 환자는 갑작스럽게 발생한 기억상실을 주소로 내원하였으며, 이러한 임상증상의 발현은 드문 것으로 알려져

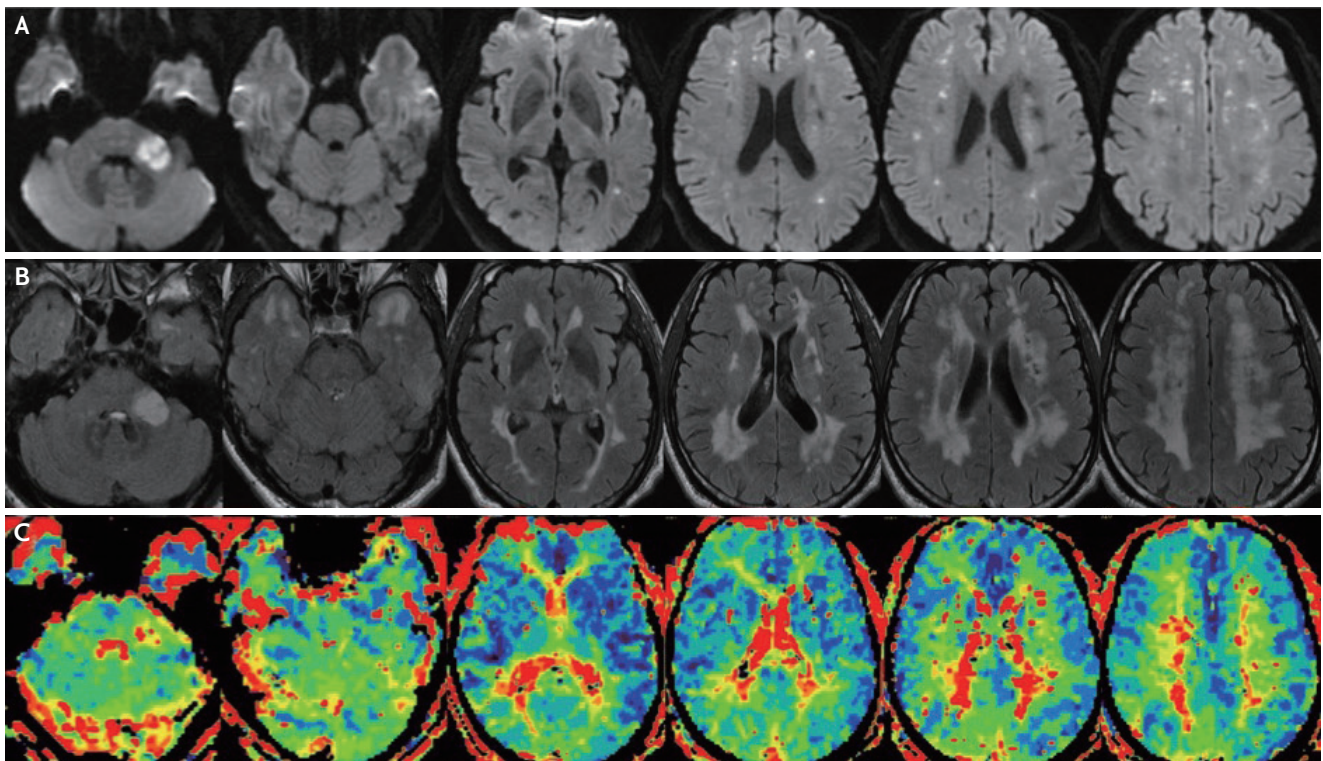


Fig. 1. Brain magnetic resonance image. (A) Diffusion-weighted image shows multiple restriction lesions on bilateral subcortical areas and left middle cerebellar peduncle. (B) Fluid-attenuated inversion recovery image shows diffuse leukoencephalopathy involving temporal poles and external capsule that suggests cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. (C) Perfusion-weighted magnetic resonance image shows mild subcortical perfusion delay in mean transit time color map.

있다.^{2,6} 일반적으로 카다실에서 보이는 인지장애의 특징은 초기에 집행기능의 장애를 보이며, 반복적으로 허혈성 변화가 진행됨에 따라 증상의 악화가 진행되는 피질하 인지저하(subcortical cognitive decline)를 보인다고 알려져 있다. 하지만 본 증례에서는 갑작스럽게 발생한 기억상실을 주 증상으로 보였다. 이는 만성 허혈성 뇌병증이 있는 상태에서 급성으로 발생한 뇌경색이 인지장애를 초래한 것으로 보인다.⁷ 하지만 이런 보고는 많지 않으며, 카다실 환자에서 급성 인지장애의 병태생리에 대해서는 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 증례에서는 다발성 피질하뇌경색뿐만 아니라, 좌측 중간소뇌다리에도 급성 뇌경색이 있었으며, 환자에서 보인 운동실조는 이 병변에 의한 증상으로 생각되었다. 이전 연구에 의하면, 카다실 환자의 뇌 단일광자방출컴퓨터단층촬영(single-photon emission computed tomography, SPECT), 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET) 등에서 뇌혈류 및 대사의 감소가 보이고, 이는 만성 피질하 허혈증을 시사한다고 알려져 있다.² 하지만 본 증례에서는 급성 다발성 피질하뇌경색뿐만 아니라, 중간소뇌다리에서도 뇌경색이 발견되어, 중증형태의 대뇌소혈관질환의 가능성이 높다.^{8,9} 또한 내원 당시에 시행한 관류강조영상에서 전반적인 관류감소 소견보다는 뇌백질의 변성이 있는 부위에서만 관류감소 소견이 보인 점도 대뇌소혈관질환에 의한 뇌경색을 의심하게 한다.¹⁰ 하지만 환자의 주 증상이 기억상실이었고 수일간의 행적을 모르는 상태에서 기아 및 탈수 등에 의해서 저혈압이 발생하고 이에 따른 전반적인 관류저하가 대뇌소혈관질환으로 국소적으로 관류가 감소된 부위의 허혈을 악화시켰을 가능성도 배제할 수는 없다.

한편으로 여러 위치에서 동시에 발생한 뇌경색으로 색전성 원인을 배제하기 위한 검사상 열린타원구멍이 확인되었으나, 피질뇌경색이 없는 점 등으로 색전에 의한 다발성 뇌경색의 가능성은 낮을 것으로 생각하였다. 다만, 전반적인 관류저하(global hypotension)가 있었을 가능성을 완전히 배제하기는 어려울 것으로 보인다.

상기 증례는 카다실 환자에서 급성으로 발생한 기억상실을 주 소로 시행한 뇌자기공명영상에서 급성 다발성 피질하뇌경색이 발견된 사례로, 중증의 대뇌소혈관질환에 의한 뇌경색으로 생각되는 증례이다. 카다실에서 급성 신경학적 증상 및 급성 뇌경색의 보고는 많지 않아, 이에 대한 병태생리에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. NOTCH3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996;383:707-710.
2. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol*. 2009;8:643-653.
3. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, Joutel A, Nibbio A, Nagy TG, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet*. 1995;346:934-939.
4. O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*. 2001;56:628-634.
5. Gordhan A, Hudson BK. Acute watershed infarcts with global cerebral hypoperfusion in symptomatic CADASIL. *J Radiol Case Rep*. 2013;7:8-15.
6. Amberla K, Wäljas M, Tuominen S, Almkvist O, Pöyhönen M, Tuisku S, et al. Insidious cognitive decline in CADASIL. *Stroke*. 2004;35:1598-1602.
7. Au K, Appireddy R, Barber PA. Multifocal cerebral and bilateral middle cerebellar peduncle infarctions in CADASIL. *Can J Neurol Sci*. 2016;43:574-575.
8. Lee JH, Kim YJ, Moon Y, Cho HJ, Kim HY. Acute simultaneous multiple lacunar infarcts: a severe disease entity in small artery disease. *Eur Neurol*. 2012;67:303-311.
9. Wolf ME, Sauer T, Kern R, Szabo K, Hennerici MG. Multiple subcortical acute ischemic lesions reflect small vessel disease rather than cardiogenic embolism. *J Neurol*. 2012;259:1951-1957.
10. Duerig M, Csanadi E, Gesierich B, Jouvent E, Hervé D, Seiler S, et al. Incident lacunes preferentially localize to the edge of white matter hyperintensities: insights into the pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Brain*. 2013;136(Pt 9):2717-2726.