

Ring Finger Protein 213 유전자 다형성을 보인 무증상 양측 내경동맥폐색

조성호* 권혁성* 박양미 양하린 최호진 이규용 이영주 고성호

한양대학교 의과대학 신경과학교실

Asymptomatic Bilateral Internal Carotid Artery Occlusion with Ring Finger Protein 213 Gene Polymorphism

Sung Ho Jo, MD*, Hyuk Sung Kwon, MD*, Yangmi Park, MD, Ha-rin Yang, MD, Hojin Choi, MD, Kyu-Yong Lee, MD, Young Joo Lee, MD, Seong-Ho Koh, MD

Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

J Korean Neurol Assoc 37(4):423-425, 2019

Key Words: Internal carotid artery stenosis, Asymptomatic states, RNF213 protein

양측 두개외내경동맥폐색은 매우 드문 혈관 상태이다. 뇌경색, 일과성허혈발작 환자 중 약 0.4%에서 보이며, 대부분 심각한 허혈손상으로 인하여 예후가 좋지 않다.¹ 매우 드물게 측부 순환이 발달되어 증상이 매우 경미한 경우가 보고되어 있지만 그 병리기전은 아직 규명되어 있지 않다.² 우리는 무증상 양측 두개외내경동맥의 폐색이 있지만 뇌실질내 병변 및 다른 혈관 위험인자가 없고, ring finger protein 213 (RNF213) 유전자의 다형성(polymorphism)이 확인된 환자를 보고하고자 한다.

증 례

67세 여자가 내원 3일 전부터 시작된 어지럼증으로 본원에 왔다. 어지럼증은 비회전성으로 지속적이었고 구역감이 동반되었다. 안진을 포함한 특별한 신경계 이상은 없었으며 유발안진검사에서도 이상은 없었다. 환자는 다른 기저질환 또는 외상의 과거력을 가

지고 있지 않았다.

우리는 중추현훈에 대한 감별을 위하여 뇌 자기공명영상검사와 뇌 자기공명혈관조영술(magnetic resonance angiography)을 진행하였다. 뇌 자기공명혈관조영술에서 양측 경동맥의 폐색이 보였고, 뇌실질내 다른 병변은 없었다. 양측 경동맥의 뇌혈류(arterial spin labeling perfusion)가 감소되어 있었으나 액체감쇠역전회복(fluid-attenuated inversion recovery)영상에서 고신호강도 병변은 없었다. 양측 경동맥은 팽대부 근처에서부터 보이지 않는 상태였고, 경동맥 팽대부에는 혈관 그루터기(vascular stump)가 보여 경동맥의 근위부부터 폐색이 있었다고 추정하였다(Fig. A). 추체경동맥관(petrous carotid canal)의 형성저하증은 관찰되지 않았다(Fig. B). 특별한 가족력은 없었으나 염색체 17번에 위치한 RNF213 유전자의 c.14429G>A(p.R4810K) 다형성의 이형접합체(heterozygote)가 확인되었다. 환자의 어지럼증은 대증 치료 후 호전되었고, 항혈소판제 및 항고지질혈증제를 복용하며 이후 특별한 증상 없이 추적관찰 중이다.

고 찰

본 증례처럼 양측 경동맥폐색이 있으면서 허혈손상 및 신경계증상을 보이지 않는 경우는 매우 드물다. 더구나 두개내의 내경동맥을 포함하는 윌리스고리(circle of willis) 주변의 혈관 이상을 보이

Received July 5, 2019 Revised August 2, 2019

Accepted August 2, 2019

Address for correspondence: Seong-Ho Koh, MD

Department of Neurology, Hanyang University Guri Hospital, 153

Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea

Tel: +82-31-560-2267 Fax: +82-31-560-2267

E-mail: ksh213@hanyang.ac.kr

* These authors contributed equally to this work.

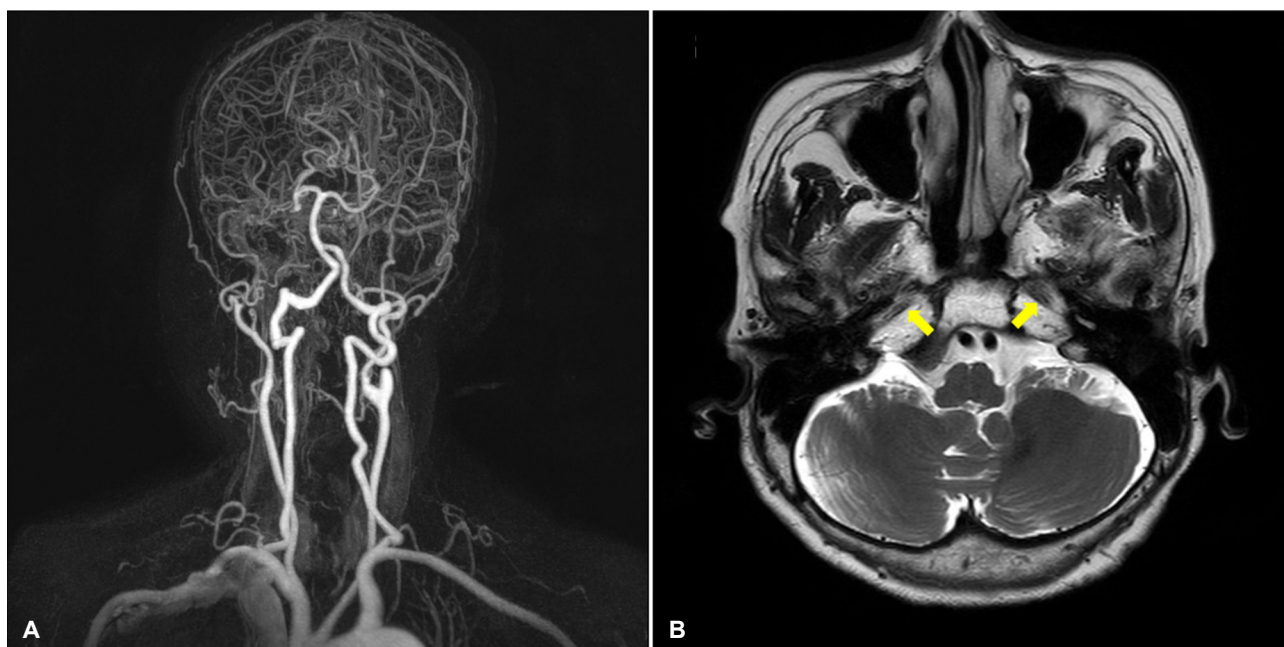


Figure. (A) Magnetic resonance angiography shows complete occlusion of both ICA. (B) Axial T2-weighted image at the level of the petrous ICA shows no evidence of the both carotid canal (arrows). ICA; internal carotid artery.

는 모야모야병과는 다른 기전으로 진행되었을 것으로 보인다. 양측 내경동맥폐색을 설명할 수 있는 가설로 세 가지를 생각해볼 수 있다.² 첫째로, 선천적 기형으로 양측 경동맥폐색이 있었고 척추뇌바닥동맥을 통한 뇌혈류의 보상이 발달하였을 수 있다. 둘째로, 선천적으로 양측 경동맥협착이 있었고 시간이 지나면서, 특히 폐경기 호르몬 불균형 등의 영향으로 폐색이 진행되었을 수 있다. 마지막으로, 외상이나 다른 물리적 손상에 의하여 양측 경동맥폐색이 진행되었을 수 있다. 본 증례의 경우 정확한 병리기전을 규명할 수는 없지만 특별한 외상의 과거력이나 혈관 위험인자가 없으며, 뇌실질내 손상을 주지 않았고, 추체경동맥관의 형성저하증이 관찰되지 않았으며, 다형성이 이형접합체인 것으로 보아 선천적으로 이상이 있던 상태에서 서서히 폐색이 진행되었을 것으로 예상된다. RNF213 유전자의 다형성과 직접적인 인과관계를 규명할 수 없지만 다양한 이유로 연관이 있을 가능성을 생각해볼 수 있다.

RNF213 유전자의 다형성은 모야모야병 환자의 약 80%에서 보고되고 있으며, 두개내 죽상경화증(intracranial atherosclerotic disease) 환자의 약 20%, 두개내동맥박리 환자의 약 30%에서 발견된다.^{3,4} 반면, 두개외죽상경화증(extracranial atherosclerotic disease) 환자 및 두개외동맥박리 환자에서는 RNF213 유전자의 다형성이 보고되지 않았다. 하지만 초기 부검 연구에 따르면, 모야모야병 환자의 부검 결과 신장동맥, 관상동맥, 폐동맥, 췌장동맥, 대동맥 등에

병변이 발견됨에 따라 RNF213 유전자의 다형성이 두개외혈관 이상과도 연관되었을 가능성이 제기되고 있다.⁵ RNF213 유전자의 기능은 아직 정확히 알려져 있지 않다. RNF213 유전자는 혈관 내막의 interferon- β , securin 및 caveolin-1과 연관된 하부 신호기전에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이에 RNF213의 다형성이 있는 경우 혈관형성능이 떨어지게 된다. 또한 염증매개 시토카인(pro-inflammatory cytokine)을 활성화시키고 혈관을 혈액학적 스트레스나 이차적 손상에 취약하게 한다.⁶ 본 증례에서 이런 RNF213 유전자의 다형성이 이형접합체로 확인되었고, 동형접합체보다는 상대적으로 약하지만 혈관의 기능적 loss-of-function과 연관되어 혈관 이상에 영향을 주었을 가능성을 생각해볼 수 있다.

양측 경동맥폐색의 적절한 치료에 대해서도 아직 논란이 있다. 만성적으로 폐색된 내경동맥을 재관류(revascularization)시키는 것은 고려되지 않는다. 하지만 신경계 이상이 발생하고 측부순환 혈관을 통한 혈액 공급이 충분하지 않다고 판단될 때 혈관우회술(vascular bypass), 경동맥스텐트(carotid artery stent) 혹은 경동맥 내막절제술(carotid endarterectomy)을 생각해볼 수 있다. 현재까지 메타분석 결과에서 적절한 약물 치료와 재관류 치료의 유의미한 차이는 없었다.⁷

우리는 혈관 위험인자가 전혀 없는 매우 드문 무증상 양측 두개외내경동맥폐색 증례를 보고하였다. 앞에서 언급한 이유들로, 본

증례에서 보였던 RNF213 유전자 다형성이 두개의 혈관 이상과 연관되었을 가능성을 완전히 배제할 수 없으나 무증상 양측 두개 외내경동맥폐색의 정확한 병리기전은 명확히 규명하기는 어렵다. 또한 아직까지 양측 두개외내경동맥폐색의 적절한 치료에 대해서도 논란이 있다. 향후 혈관 이상이 심하며 RNF213 유전자의 다형성을 가지고 있으나 전형적인 모야모야병이 의심되지 않는 환자들의 치료 방침 및 병리기전에 대하여 관심과 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Mead GE, Wardlaw JM, Lewis SC, Dennis MS; Lothian Stroke Registry Study Group. No evidence that severity of stroke in internal carotid occlusion is related to collateral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:729-733.
2. Chen R, Xiao A, Xing L, You C. A rare bilateral internal carotid artery occlusion (bica) with mild clinical symptoms and no risk factors-etiology, collateral circulation and clinical management: case report. *Int J Clin Exp Med* 2018;11:2785-2789.
3. Shinya Y, Miyawaki S, Imai H, Hongo H, Ono H, Takenobu A, et al. Genetic analysis of ring finger protein 213 (rnf213) c.14576g>a in intracranial atherosclerosis of the anterior and posterior circulations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:2638-2644.
4. Kim JS, Lee HB, Kwon HS. Rnf213 polymorphism in intracranial artery dissection. *J Stroke* 2018;20:404-406.
5. Kim D, Chang SA, Park TK. Moyamoya disease: cardiologist's perspectives. *J Lipid Atheroscler* 2016;5:115-120.
6. Bang OY, Fujimura M, Kim SK. The pathophysiology of moyamoya disease: an update. *J Stroke* 2016;18:12-20.
7. Mylonas SN, Antonopoulos CN, Moulakakis KG, Kakisis JD, Liapis CD. Management of patients with internal carotid artery near-total occlusion: an updated meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 2015;29:1664-1672.