

CSF1R연관백질뇌병증 환자에서 보이는 뇌컴퓨터단층촬영 소견

이정석

제주대학교 의과대학 신경과학교실

Brain Computed Tomography Findings in a Patient with CSF1R-related Leukoencephalopathy

Jung Seok Lee, MD, PhD

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

J Korean Neurol Assoc 43(1):57-60, 2025

Key Words: CSF1R protein, human, Microglia, Computed tomography

Address for correspondence

Jung Seok Lee, MD, PhD
Department of Neurology, Jeju National University College of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
Tel: +82-64-754-8178
Fax: +82-64-717-1630
E-mail: nrlee71@naver.com

Received June 28, 2024
Revised August 22, 2024
Accepted August 24, 2024

Colony-stimulating factor-1 receptor (CSF1R)연관백질뇌병증은 성인형 백질뇌병증의 3.0-10.5%를 차지하는 질환이다.¹ CSF1R유전자는 5번 염색체의 장완(5q32)에 위치하며² 원종양유전자(proto-oncogene)로 여러 종류의 악성 종양과 연관성이 보고되고 있다. 또한 알츠하이머병과 전측두엽치매 등 다양한 신경퇴행질환의 발생과 연관된 병적 변이로 사료된다.³ CSF1R단백질은 미세아교세포(microglia)에 주로 분포하고 미세아교세포의 생존, 증식, 분화에 주요한 역할을 한다.⁴

CSF1R연관백질뇌병증은 축삭 회전타원체 및 착색된 교세포를 동반한 성인형 백질뇌병증(adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP)의 병리적 소견을 보인다.² ALSP는 알라닌-tRNA합성효소(alanyl-tRNA synthetase)를 부호화(encoding)하는 AARS2유전자에 의해서도 발생한다. AARS2유전자는 6번 염색체의 단완(6p21.1)에 위치하며 AARS2단백질은 사립체(mitochondria)에서 tRNA에 아미노산 알라닌을 부착시키는 역할을 담당하여 세포 에너지 생산에 필수적인 역할을 한다.⁴ 또한 ALSP는 CSF1R유전자 변이나 AARS2유전자 변이가 없는 경우에도 발병할 수 있다. 그러므로 ALSP에 대한 병리적 확진이 없는 상태에서 CSF1R유전자 변이만 확인된 경우는 CSF1R연관백질뇌병증으로 기술하는 것이 합리적이다.

CSF1R연관백질뇌병증이 국내에서 보고된 경우는 극히 제한적이며^{2,5,6} 특징적인 뇌컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT) 소견을 보여서 신경과 의사들의 진단에 도움이 될 수 있으나 국내에서는 보고된 바가 없다. 이에 본 논문에서는 CSF1R연관백질뇌병증 환자에서 보이는 뇌CT 소견을 중심으로 한 증례를 보고한다.

결론

37세 남자 환자가 5-6개월 전부터 심화된 조음장애와 성격 변화를 주소로 내원하였다. 환자는 글을 쓸 때 손 떨림이 있었으며 이전보다 예민해지고 화를 잘 낸다고 하였다. 가족력은 없었으며 고혈압이나 당뇨 등 혈관위험인자도 없었다. 신경계진찰 소견상 양측 상하지 근력, 감각기능, 소뇌기능, 보행에서 이상 소견은 보이지 않았다. 심부건반사도 정상이었으며 병적 반사는 없었다. 그러나 좌상지에서 체위 떨림, 경미한 강직과 서동이 관찰되었다. 언어기능에서 유창성의 저하, 간헐적인 말더듬증과 발화 중단이 있었다. 환자의 최종 학력은 16년으로 간이정신

상태 검사(mini mental status examination, MMSE) 점수는 23점, 임상치매평가척도(clinical dementia rating, CDR)는 0.5단계, CDR-sum of box (SB)는 0.5점이었다. 뇌 magnetic resonance imaging (MRI) 확산강조영상(diffusion weighted image, DWI)에서 양측 대뇌부챗살 부위와 양측 전두엽과 두정엽의 뇌실주위백질에 고신호강도 병변이 관찰되었다(Fig. A-C). 액체감쇠역전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상에서도 양측 두정엽의 뇌실주위백질에서 고음영이 있었으며 뇌실 확장 소견이 보였고 뇌들보(corpus callosum)의 위축이 뚜렷하였다(Fig. D). 환자의 심전도는 정상이었으며 뇌자기공명혈관조영과 경동맥자기공명혈관조영에

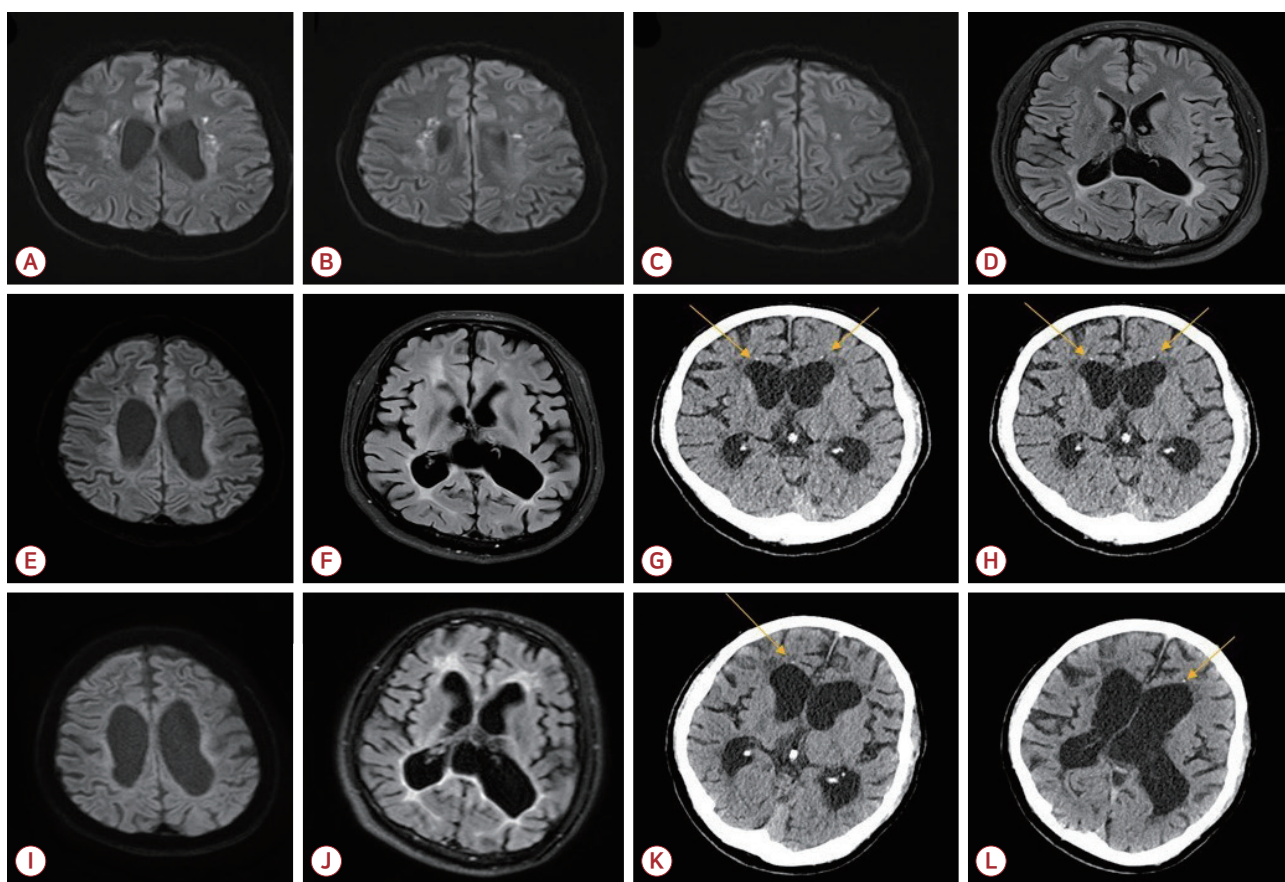


Figure. Serial neuroimaging changes of the patient (A-L). Initial MRI (A-D) shows scattered hyperintense lesions in both frontal and parietal periventricular white matter on DWI (A-C), and thinning of the corpus callosum on FLAIR (D). The MRI performed 5 years after the onset of symptoms (E, F) demonstrates the disappearance of hyperintense lesions on DWI (E) and worsening callosal atrophy along with increased white matter hyperintensities (WMH) in both frontal and parietal lobes on FLAIR (F). The CT conducted 5 years after the onset of symptoms (G, H) shows small bilateral calcifications in the frontal white matter adjacent to the anterior horns of the lateral ventricles (arrows) and ventriculomegaly. The MRI performed 8 years after the onset of symptoms (I, J) shows no hyperintense lesions on DWI (I) and more advanced callosal atrophy, ventriculomegaly, and WMH in both frontal and parietal lobes on FLAIR (J). The CT carried out 8 years after the onset of symptoms (K, L) still shows remaining calcifications (arrow) in the frontal white matter. MRI; magnetic resonance imaging, DWI; diffusion weighted image, FLAIR; fluid-attenuated inversion recovery, CT; computed tomography.

서는 정상 소견을 보였다. 환자가 전원을 위하여 추가적인 검사는 진행하지 못하였다. 5년 후 환자는 갑자기 발생한 경련을 주소로 응급실로 내원하였다. 수습 초간 눈이 위로 올라갔다고 하며 의식은 수 분 후에 회복되었다. 인지기능과 보행의 악화가 5년 동안 지속되었으며 혼자 서 있기는 하는데 낙상의 위험도가 높다고 하였다. 뇌파에서는 양측 전두엽 부위에 극파 소견을 보였으며 5년 전 뇌DWI에서 보였던 고신호강도 병변은 추적 관찰한 DWI에서는 보이지 않았다(Fig. E). 치료에는 항발작약으로 라모트리진(lamotrigine)을 투약하였다. FLAIR에서는 양측 전두엽과 두정엽의 뇌실주위백질에서 고신호강도가 보였고 뇌돌보를 포함한 뇌 위축이 더욱 뚜렷해졌다(Fig. F). 뇌CT에서 위축된 뇌돌보무를 옆에 특징적인 양측 뇌실 이마뿔(frontal horn) 부위 석회화 병변이 보였다(Fig. G, H). 인지기능은 MMSE 13점, CDR 2단계, CDR-SB 10점으로 평가되었다. 3년 뒤에 환자는 4시간 이상 지속되는 뇌전증지속증이 발생하였다. 뇌DWI에서는 고신호강도 병변은 보이지 않았으나(Fig. I) FLAIR에 전반적인 고신호강도 병변의 심화, 뇌돌보를 포함한 뇌위축의 심화를 보였고(Fig. J) 뇌CT 소견에서 양측 뇌실 이마뿔 부위에 석회화 병변이 있었다(Fig. K, L). 환자의 임상 양상과 특징적인 뇌영상 소견을 고려하여 CSF1R연관백질뇌병증을 추정하였으며 유전자 검사를 시행하여 p.Gly842Ser CSF1R 유전자 병적 변이를 확인하였다.

고 찰

CSF1R연관백질뇌병증은 유전자 검사나 병리학적 검사 시행 전에 뇌영상 검사로 진단에 도움을 받을 수 있는 특징적 소견이 있다. 환자는 질병 초기 DWI 소견에서 양측 뇌실주변백질 부위에 고신호강도 소견이 보였다. CSF1R연관백질뇌병증은 급성기 뇌경색으로 오인될 수 있는데 다음과 같은 차이점이 있다. 첫째, 양측 뇌실 주변에 다수 보이는 점과 수개월간 병변이 지속된다는 점이 감별점이 될 수 있다. DWI 병변은 말이집(myelin) 내 부종이 원인으로 추정되며 본 증례에서는 5년 후 추적 검사한 DWI에서는 보이지 않았지만, 2년 후 추적 검사한 DWI에서 고신호강도 소견이 유지된 국내 증례가 있다.⁵ 둘째, 뇌돌보의 위축이다. 뇌돌보의 위축은 서서히 진행하여 증상 발생 시 대부분

보인다. 본 증례에서는 증상의 악화와 뇌돌보 위축이 연관된 양상을 보였다. 셋째, 뇌백질 고신호강도와 뇌실의 확장이다. 증상이 심해질수록 뇌실 확장도 심해진다. 마지막으로 뇌돌보무를 근처에 위치한 양측 뇌실 이마뿔 부위의 석회화 병변이다. 이는 무증상 시기뿐만 아니라 출생 시 뇌CT에 보이는 경우도 있다.^{4,7} 병변의 크기는 작지만 양측 이마뿔 부위에 특징적으로 존재하므로 진단에 도움이 될 수 있다. 본 증례에서는 증상 발생 5년 후에 처음으로 뇌CT를 촬영하였고 양측 뇌실 이마뿔 부위에 석회화 병변이 있었으며 3년 후 추적 관찰한 뇌CT에서도 이를 볼 수 있었다. 1-2 mm 얇은 단면 시상면 뇌CT를 촬영하게 되면 특징적인 전두뇌돌보 주위에 석회화 병변이 이어지는 step-ping stone 양상을 볼 수 있다.⁷ 특징적 석회화가 나타나는 이유는 미세아교세포가 태아기에는 전두엽 교차로에 모여 있다가 축삭 성장이 앞뒤축 방향으로 일어날 때 관여하기 때문이다. 이 때 이동 경로는 석회화 발생 경로와 일치한다.⁷ 이는 태아기에 미세아교세포의 비정상적인 기능을 보여주는 지표라고 할 수 있다. 본 논문에서는 CSF1R연관백질뇌병증의 진단에 도움이 되는 뇌CT 소견을 포함한 특징적인 뇌영상 소견을 위주로 증례를 보고한다.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the 2024 Education, Research, and Student Guidance Grant funded by Jeju National University.

REFERENCES

1. Ishiguro T, Konno T, Hara N, Zhu B, Okada S, Shibata M, et al. Novel partial deletions, frameshift and missense mutations of CSF1R in patients with CSF1R-related leukoencephalopathy. *Eur J Neurol* 2023;30:1861-1870.
2. Kim EJ, Shin JH, Lee JH, Kim JH, Na DL, Suh YL, et al. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia linked CSF1R mutation: report of four Korean cases. *J Neurol Sci* 2015;349:232-238.
3. Hu B, Duan S, Wang Z, Li X, Zhou Y, Zhang X, et al. Insights into the role of CSF1R in the central nervous system and neurological disorders. *Front Aging Neurosci* 2021;13:789834.
4. Konno T, Kasanuki K, Ikeuchi T, Dickson DW, Wszolek ZK. CSF1R-

- related leukoencephalopathy. *Neurology* 2018;91:1092-1104.
5. Jeon SH, Chung EJ, Oh S, Ann JW, Kim SJ, Kim JS, et al. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented gila (ALSP) with novel CSF1R mutation. *J Korean Neurol Assoc* 2019;37:408-413.
6. Hwang S, Ha JW, Choi MY, Jeong HJ, Cho EB, Yang TW, et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids mistaken for stroke: a case report. *J Korean Neurol Assoc* 2022;40:322-326.
7. Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, et al. Diagnostic value of brain calcifications in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:77-83.