증 례

미세색전신호를 보인 자가면역용혈빈혈을 동반한 급성허혈뇌졸중

순천향대학교 부천병원 신경과

김형준 신호식 이동현

Acute Ischemic Stroke Showing Microembolic Signals in a Patient With Autoimmune Hemolytic Anemia

Hyung-Jun Kim, MD, Ho-Sik Shin, MD, Dong Hyun Lee, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) can be considered in the differential diagnosis of hemolytic anemia with a concomitant cerebral infarction. We report a 79-year-old woman who was stuporous at presentation, and ultimately diagnosed with AIHA and cerebral infarction. Microembolic signals (MES) were detected by transcranial Doppler monitoring on the first hospitalization day. MES disappeared on the sixth hospitalization day following treatment with steroid and anticoagulation. This case represents a rare arterial ischemic complication of AIHA possibly associated with a hypercoagulable state.

J Korean Neurol Assoc 32(3):182-185, 2014

Key Words: Autoimmune hemolytic anemia, Hypercoagulability, Cerebral infarction

자가면역용혈빈혈(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)은 적혈구(red blood cell)에 대한 자가항체(autoantibody)가 원인인 질환으로, 특발성이 가장 많지만 이외에도 용혈빈혈(hemolytic anemia)이 림프세포증식질환(lymphoproliferative disorder), 자가면역질환(autoimmune disease) 그리고 바이러스 또는 미코플라즈마(mycoplasma) 감염에 동반되기도 한다.[1] AIHA의 발생률은 연간 1-3/100,000 정도로 매운 드물고, 60-70대에서 가장 많이 발생하며 폐색전증과 같은 혈전증이 동반된다고[2] 알려져 있으나 뇌경색이 동반되는 경우는 잘 알려진 바가 없다.

저자들은 혈액검사로 AIHA가 진단된 환자에서 허혈뇌졸중이 발생하였고, 두개경유도플러(transcranical doppler)에서 미세색전(microemboli)이 관찰되어 스테로이드와 항응고제 치료 후 호전된 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received February 12, 2014 Revised April 22, 2014
Accepted April 22, 2014

* **Dong Hyun Lee, MD**
Department of Neurology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: +82-32-621-5056 Fax: +82-32-621-5014
E-mail: bigeasy@schmc.ac.kr

증 례

79세 여자가 2일전부터 전신위약을 호소하였고, 당일 오전부터 혼미한 의식변화로 응급실에 왔다. 과거력에서 5년 전 고혈압을 진단받고 약물을 복용하고 있었으며 건강검진에서 이상소견은 없었다고 하였다. 활력징후는 혈압 150/80 mm/Hg, 맥박수 99회/분, 체온 37.6도, 호흡수 20회/분, 혈당 178 mg/dL였고, 신체진찰에서 얼굴과 결막이 창백하였다. 신경학적 진찰에서 의식은 혼미였고 말을 듣고 이해하는 것이 불가능하였고 유창성도 떨어졌다. 좌, 우측 상지는 MRC (Medical Research Council) 등급 4/4, 좌, 우측 하지는 3/3였다. 혈액 검사에서 혈색소는 5.7 g/dL, 적혈구용적율(hematocrit)은 15.7%, 백혈구는 $9.48\times10^3/mm^3$, 혈소판은 $138\times10^3/mm^3$이었고, MCV는 13.9 fL, MCH 42.9 pg이었다. 망상적혈구(reticulocyte)는 11.1%로 증가되었다. 총 빌리루빈이 3.55 mg/dL, 직접빌리루빈이 1.52 mg/dL, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase)는 1,511 IU/L로 모두 증가되어 있

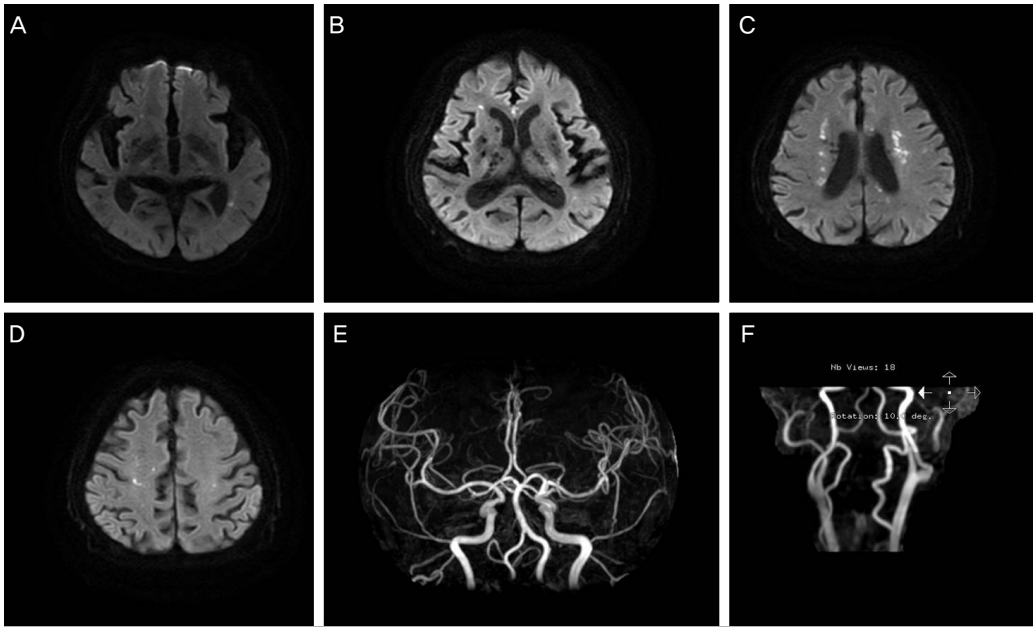

Figure 1. Neuroimaging findings. Multiple scattered cerebral infarctions, especially in the bilateral periventricular white matter, were observed on diffusion weighted imagings (A-D). Brain and neck magnetic resonance angiography with contrast demonstrates no significant atherosclerosis (E-F).

었고 합토글로빈(haptoglobin)은 측정되지 않을 정도로 감소되었다. 프로트롬빈시간(prothrombin time)과 활성부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time)은 정상범위였다. D-이합체(D-dimer)는 29.86 mg/L로 증가되었고, 섬유소분해산물(fibrin degradation products, FDP)도 59.3 ug/mL로 증가되었다. 직접항글로불린검사(direct coomb's test)를 시행하였고, 항면역글로불린G(anti-IgG)과 항C3(anti-C3)에 양성 소견을 보여 AIHA로 진단하였다. 과응고상태를 확인하기 위해서 단백질C와 단백질S, 항트롬빈과 항카디오리리핀항체(anticardiolipin antibody)을 측정하였다. 단백질C가 55.0%, 단백질S가 19.8%로 감소, 항트롬빈은 65.4%로 경미하게 감소하였고, 항카디오리핀 항체 면역글로불린M(IgM)에서 양성 소견을 보였다. 이 검사들은 6주 뒤에 다시 시행하였고 모두 정상 범위로 호전되거나 음성으로 변환되어서 항인지질항체증후군의 가능성도 배제되었다. 입원 당일 시행한 확산강조영상(diffusion weighted MRI, DWI)에서 중대뇌동맥의 내측경계구역(internal borderzone)에 해당하는 양측 뇌실주위백질(periventricular white matter) 부위와 양측 전대뇌동맥의 뇌량주위동맥(pericallosal artery) 영역에 고신호강도와 겉보기확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC)의 저신호강도로 보이는 다발성의 산발적인 뇌경색이 있었다. 액체감쇠역전회복영상(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)에서 다발열공과 중등도의 소동맥질환이 있었고, 감수성강조영상(susceptibility-weighted imaging, SWI)에서 다발성의 미세출혈(microhemorrhage)이 관찰되었다. 자기공명뇌혈관조영 검사에서는 죽경화로 인한 뚜렷한 협착은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 방문일에 두개경유도플러를 이용하여 양측 중대뇌동맥을 감시하였고, 우측에서 미세색전신호(microembolic signal)가 관찰되었다(Fig. 2). 색전증의 원인을 찾기 위해 시행한 흉부경유심장초음파에서 좌심실비대가 보였고 심장내혈전은 관찰되지 않았다. 협조가 되지 않아 급성기에 식도경유심장초음파는 시행하지 못했고, 6개월 뒤 외래에서 시행한 식도경유심장초음파에서 열린타원구멍(patent foramen ovale)과 같은 심장내션트(intracardiac shunt)는 확인되지 않았다. 24시간심전도모니터링에서 부정맥은 없었다.

급성기 치료로 생리식염수 1.5 L/day의 수액을 유지하였으며 농축적혈구 800 mL를 수혈하였다. 이와 함께 AIHA의 치료를 위해서 스테로이드(methyl prednisolone) 62.5 mg을 10일간 유지하였고, 혈전색전증을 방지하기 위하여 헤파린 25,000 IU와 와파린으로 항응고치료를 하면서, 중환자실에서 집중 관찰하였다. 입원 2일째 의식은 기면(drowsy)상태로, 양측 하지의 MRC 등급이 4/4로 호전되었다. 혈액검사에서도 혈색소가 8.4 g/dL로 증가하였다. 입원 3일째 시행한 DWI에서 1일에 시행한 검사와 비교하여 고신호강도 병변의 크기와 개수는 증가하지 않았고, 입원 4일째 검사한 D-이합체도 4.26 mg/L로 크게 감소하였다.

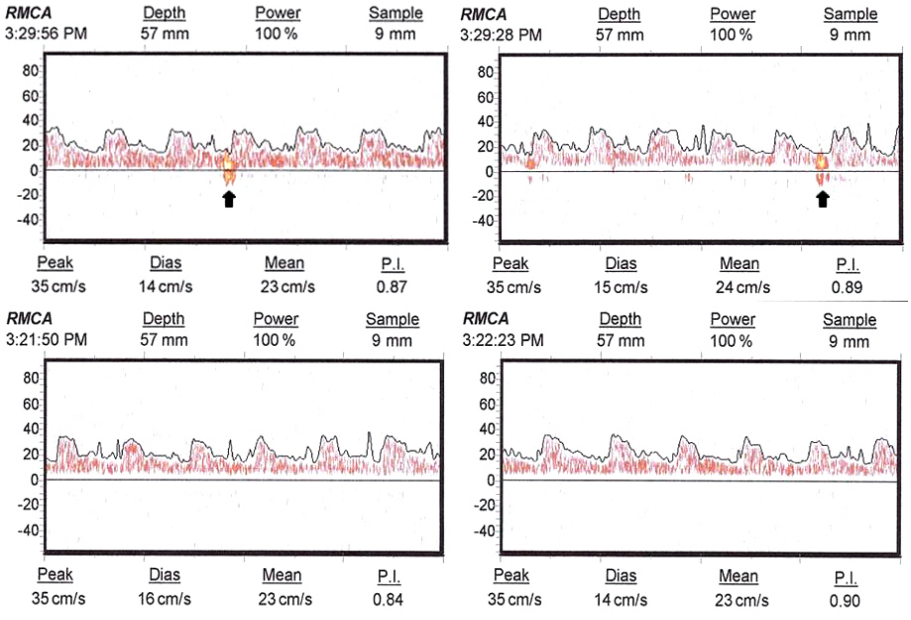

Figure 2. Transcranial Doppler TCD demonstrated the presence of a microembolism in the right middle cerebral artery (block arrow) (HAD 1, top). Follow up TCD, there was no microembolism in the right middle cerebral artery (HAD 2, bottom).

또한 입원 6일째 시행한 두개경유도플러에서는 이전에 관찰되던 미세색전신호가 사라졌다. 입원 11일째부터 프레드니솔론(prednisolone)을 60 mg/day로 시작하면서 아주 천천히 감량하였고, 와파린도 지속적으로 투약하였다. 입원 15일째 신경학적 진찰에서 의식은 각성상태로 호전되면서 간단한 의사 표현이 가능하였으나 보행은 불가능하였다. 그 이후로 점차 호전되어 내원 30일째에는 보행은 불가능하였으나 설 수 있었다. 30일에 시행한 혈액검사에서 혈색소는 9.9 g/dL였고, 망상혈구, 총빌리루빈과 젖산탈수소효소 수치는 정상이었다.

고 찰

본 증례는 응급실에서 시행한 DWI에서 고신호강도의 다발 뇌경색이 중대뇌동맥의 내측 경계구역뿐만 아니라 교량 일부를 포함한 교량주위동맥 영역에도 있었고 뇌경색을 설명할 수 있는 연관동맥(relevant artery)의 협착이나 폐색의 증거가 없었으며 뇌관류검퓨터단층촬영에서도 정상소견을 보였다. 따라서 심한 빈혈이 있었지만 허혈병변의 분포가 경계구역 이외에도 관찰되어 단순히 혈류역학의 변화로 나타난 허혈병변으로 설명할 수 없었다. 그래서 색전 발생의 원인을 찾기 위해 추가적인 검사를 시행하였다. 그 결과 혈액검사에서 과응고상태가 관찰되었고, 급성기 치료로 수혈이 이루어진 후에 시행한 두개경유도플러에서 양측 중대뇌동맥에서 미세색전신호가 관찰되어 자가면역용혈빈혈과 관련한 과응고상태가 유발한 뇌졸중으로 추정하였다.

한편 심장성색전증을 감별하기 위해 시행했던 심장초음파검사와 24시간심전도모니터링에서도 뚜렷한 이상을 발견하지 못했다. 하지만 두개경유도플러를 이용한 중대뇌동맥 모니터링에서 미세색전신호를 확인하여서 항응고치료를 면역억제치료와 병행하였고, 3일째 시행한 DWI에서 새로운 허혈병변이 없고, 6일째 시행한 두개경유도플러에서 미세색전신호가 사라졌음을 확인하였다.

일반적으로 급성빈혈로 혈색소가 위험 수위 밑으로 감소하면 뇌관류 저하와 산소운반능의 감소로 경계구역(borderzone)에 허혈뇌경색이 발생하며,[3] 이 경우 뇌혈관의 협착 또는 폐색이 동반되어 있는 경우가 많음은 잘 알려져 있다.[4] 빈혈은 뇌혈관이 협착 또는 폐색된 경우 출혈에 따른 저혈압으로 발생한 혈류역학적 변화와 철결핍빈혈로 인한 이차성 혈소판응집기능항진과 혈소판증가에 의한 혈전증 악화로 뇌경색의 촉발인자로 작용할 수 있으며,[4] 중등도 이하의 뇌경색에서 단기 예후를 불량하게 하는 독립적 예측인자로 알려져 있다.[5] 하지만 본 증례에서는 혈관의 협착 또는 폐색이 없었으며 경계구역 이외에도 다발성으로 병변이 관찰되었다. 혈액검사에서도 철결핍빈혈의 양상이 아니었고, 혈소판증가증도 관찰되지 않아서 단순히 심한 철결

핍빈혈에 의해 촉발된 허혈뇌경색의 가능성은 떨어졌다. AIHA는 적혈구에 대한 자가항체가 원인이 되어 보체매개(complement-mediated) 혹은 항체매개(antibody-mediated)로 적혈구의 용혈을 유발하여 빈혈이 발생하는 드문 질환이다. 용혈빈혈에서 과응고상태가 동반되는 것은 잘 알려져 있으며 응고경로가 활성화되는 기전은 복합적일 것으로 생각하고 있다[6]. AIHA로 진단된 환자의 약 25%에서 정맥혈전증이 발생한다고[2,7] 알려져 있어서 AIHA에서도 과응고상태가 혈전증을 유발할 것으로 보고 있다. 본 환자는 심부정맥혈전증의 병력이 없었으며 신체진찰에서 하지의 동통, 부종, 홍반 등 정맥혈전증을 의심할 만한 징후는 관찰되지 않았다.

AIHA에서 과응고상태를 일으키는 원인에 대해 현재까지 제시되고 있는 기전은 다음과 같다. 용혈된 적혈구로부터 유리된 헴(heme)은 염증반응의 매개인자로 작용하여 뇌혈관내피세포의 표면에서 조직인자(tissue factor)의 발현을 유도하여 외인응고경로(extrinsic coagulation pathway)가 활성화 된다[6]. 일산화질소는 혈관내피세포의 긴장도를 조절하고 내피세포부착분자(endothelial adhesion molecule)의 발현을 억제하며 조직인자의 발현도 억제하여 항혈전작용을 하는데, 헴은 이러한 일산화질소의 합성을 방해함으로써 과응고상태에 기여하는 것으로 보고 있다[6]. AIHA에서 phosphatidylserine의 노출이 단백질C, S를 감소시키고, 항인지질항체가 합성되면서 직접 또는 간접적으로 보체를 활성화시키고, 이는 혈관내피세포의 생화학적, 형태학적 변화를 유도하여 혈액의 응고경향을 증가시키고, 혈소판 표면을 활성화시켜서 응고인자Va가 결합하여 프로트롬분해효소복합체(prothrombinase complex)에 의한 트롬빈 형성을 유도하는 것으로 생각하고 있다[6,8]. 한편 활성화된 보체가 직접 혈관내피세포 표면에 조직인자를 발현시켜서 응고경로가 활성화될 수도 있다.[8]

이처럼 AIHA는 혈전증의 잠재적인 위험인자로 생각되지만, 모든 AIHA 환자에서 예방 항응고치료를 해야 하는지 아니면 용혈빈혈의 정도에 따라 결정해야 하는지에 대해서는 아직 논란이 있다.[9] 하지만 종양에 연관되어 발생한 과응고상태가 허혈뇌졸중을 일으킨 경우에 D-이합체가 증가하고 미세색전신호가 다수 발견되었고 항응고치료 후에 D-이합체가 감소하며 미세색전신호가 소실됨이 알려져 있다[10]. 본 증례도 이와 유사하게 과응고상태가 허혈뇌졸중을 발생시켰을 가능성이 높다. 실제로 D-이합체의 증가와 미세색전신호를 두개경유도플러에서 확인하였고 다발뇌경색이 발생하였으므로 혈전증 발생의 고위험군으로 간주하고 초기부터 항응고치료를 면역치료에 병행했다. 추적검사에서 미세색전신호가 사라졌음을 확인하였고, DWI에서도 병변이 증가하지 않은 것을 확인하여 AIHA에서도 두개경유도플러를 이용한 중대뇌동맥에서 미세색전신호 감시와 항응치료의 유용성을 확인할 수 있었다.

결론적으로 용혈빈혈과 함께 다발뇌경색이 발생한 경우에는 AIHA 가능성을 고려해야 한다. 뇌관류 저하와 산소운반능 감소로 인한 혈류역학 기전 이외에도 과응 상태가 동반되었을 가능성이 높으므로 수혈로 빈혈을 교정하는 것 이외에 혈액 응고상태를 확인하고 두개경유도플러를 이용하여 미세색전의 여부를 평가하여 양성일 경우, 혈전증의 재발을 막기 위해 초기부터 항응고치료를 고려해 볼 수 있다.

REFERENCES

1. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-271.
2. Hendrick AM. Auto-immune haemolytic anaemia-a high-risk disorder for thromboembolism? *Hematology* 2003;8:53-56.
3. Tsai CF, Yip PK, Chen CC, Yeh SJ, Chung ST, Jeng JS. Cerebral infarction in acute anemia. *J Neurol* 2010;257:2044-2051.
4. Kim JS, Kang SY. Bleeding and subsequent anemia: a precipitant for cerebral infarction. *Eur Neurol* 2000;43:201-208.
5. Sico JJ, Concato J, Wells CK, Lo AC, Nadeau SE, Williams LS, et al. Anemia is associated with poor outcomes in patients with less severe ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:271-278.
6 Ataga KI. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica* 2009;94:1481-1484.
7. Hoffman PC. Immune hemolytic anemia-selected topics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:13-18.
8. Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement--their role in inflammation. *Semin Immunopathol* 2012;34:151-165.
9. Thachil J. Autoimmune haemolytic anaemia-an under-recognized risk factor for venous thromboembolism. *Transfus Med* 2008;18:377-378.
10. Seok JM, Kim SG, Kim JW, Chung CS, Kim GM, Lee KH, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2010;68:213-219.