

JAK2 유전자 돌연변이를 가진 본태혈소판증가증 환자에서 발생한 두개의 속목동맥폐쇄를 동반한 뇌경색

이지은 정아름 최지현 김태경 권은진 이찬영 전민영 장윤경 김용재 송태진

이화여자대학교 의과대학부속 목동병원 신경과

Ischemic Stroke with Extracranial Internal Carotid Artery Occlusion in Essential Thrombocythemia with JAK-2 Mutation

Jee-Eun Lee, MD, A-reum Jung, MD, Ji-Hyun Choi, MD, Tae-Kyung Kim, MD, Eunjin Kwon, MD, Chan-young Lee, MD, Min-young Chun, MD, Yoonkyung Chang, MD, Yong-Jae Kim, MD, PhD, Tae-Jin Song, MD, PhD

Department of Neurology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

In essential thrombocythemia (ET), cerebral infarction with large cerebral artery occlusion has rarely been reported. A 53-year-old male was admitted with left sided weakness. Brain magnetic resonance images revealed right internal carotid artery (ICA) territory infarction and proximal ICA occlusion. The blood laboratory examination demonstrated continuously increased platelet count (above 617,000/ μ L). Increased megakaryocytes and JAK2 V617F mutation were confirmed in the bone marrow biopsy. We should consider the possibility of ET in patient with large artery thrombosis and thrombocythemia.

J Korean Neurol Assoc 34(4):384-387, 2016

Key Words: Thrombocythemia, Essential, Cerebral infarction, Janus kinase 2

본태혈소판증가증(essential thrombocytosis)은 만성 골수 증식 질환(chronic myeloproliferative neoplasm)으로, 골수내 거대핵세포의 과도한 증식으로 인한 혈소판의 과잉 생산과 이로 인한 혈류 장애를 특징으로 하는 질환이다.¹ 또한 본태혈소판증가증은 높은 발생 빈도의 혈전성 합병증을 갖는 질환으로 급성 뇌경색을 동반할 수 있으며 뇌경색 발생시 치명적인 예후를 보일 수도 있다.^{2,3} 현재까지 본태성 혈소판증가증과 이로 인한 혈류장애로 인해 발생했을 것으로 생각되는 중, 소동맥영역의 뇌경색은 이미 여러 보고가 있으나 경동맥과 같은 큰 뇌동맥 폐쇄와 관련된 뇌경색은 보고된 바가 거의 없다. 본 저자들은 두개의 속목동맥폐쇄 및 이로 인해 발생한 뇌경색을 보인, 유전자검사를 통해 확진된 본태혈소판

증가증 환자를 보고하고자 한다.

증례

53세 남자가 내원 6시간 전 발생한 좌측 위약감 및 구음장애를 주 증상으로 응급실에 왔다. 환자는 내원 3년 전 당뇨병을 진단받았으며 내원 당시까지 경구용 혈당강하제를 복용 중이었고 그 외 다른 약은 복용하지 않고 있었으며 흡연력은 30갑년(1갑×30년)이었다. 신경학적 진찰에서 구음장애, 양안의 우측 편위 및 좌측 상, 하지의 근력 감소를 보였고(medical research council grade 1, 2), 좌측편무시, 신체인식장애(asomatognosia) 및 질병인식불능증(anosognosia) 등이 보였다. 내원 당시 NIH 뇌졸중척도(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 점수는 13점이었다.

환자의 뇌자기공명영상에서 우측 줄무늬체섬유막 영역(striatocapsular area)과 전두엽 및 측두엽 일부에 급성허혈뇌경색 소견이 보였다(Fig. A). 뇌혈관자기공명영상에서는 우측 두개의 큰 위부 속목동맥 폐쇄 소견과 결순환이 보였으며(Fig. B, C) 경동맥

Received August 14, 2016 Revised September 8, 2016

Accepted September 8, 2016

Address for correspondence: Tae-Jin Song, MD, PhD
Department of Neurology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea
Tel: +82-2-2650-2677 Fax: +82-2-2650-5958
E-mail: knstar@ewha.ac.kr

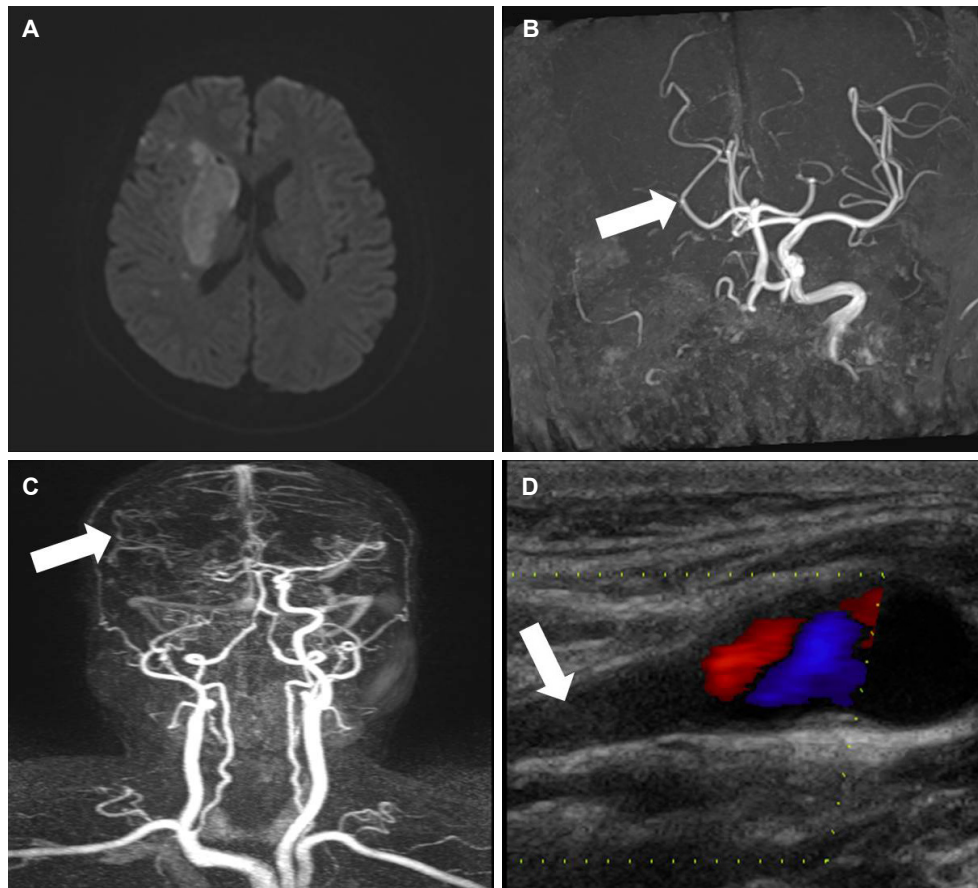


Figure. Brain MR images and Duplex carotid ultrasonography of presenting patient. (A) Diffusion-weighted image of the patient showed diffusion restriction in right striatocapsular area. (B) Time of flight intracranial MR angiography demonstrated absent flow of right internal carotid artery with dominant right posterior cerebral artery (white arrow) comparing that of left posterior cerebral artery. (C) Enhanced contrast neck MR angiography showed occlusion of right extracranial internal carotid artery with partial preserved right middle cerebral artery territory leptomeningeal collaterals (white arrow). (D) Duplex carotid ultrasonography revealed thrombus and occlusion in right extracranial internal carotid artery with no flow in color Doppler (white arrow). MR; magnetic resonance.

이중초음파상 우측 두개의 근위부 속목동맥에 혈전 및 폐쇄를 시사하는 소견이 관찰되었다(Fig. D). 입원 3개월 전 정기 검사로 시행한 뇌 magnetic resonance angiography (MRA)에서는 이상소견이 없었다고 하였다.

뇌경색의 원인을 감별하기 위해 시행한 검사에서, 내원 직후에 시행한 심전도는 정상소견이었고 내원 이후 5일간 뇌졸중 집중치료실에서의 심전도 감시 상에서도 심전도는 정상소견이었으며 내원 7일째 시행한 48시간 홀터검사 결과도 정상소견이었다. 내원 2일째 시행한 흉부경유심장초음파검사 및 내원 15일째 시행한 식도경유심장초음파검사에서도 판막이상, 열린타원구멍은 관찰되지 않았으며 대동맥에도 특이소견이 관찰되지 않았다.

혈액검사에서 백혈구는 13,250/uL(정상: 400-10,000/uL), 혈색

소는 17.1 g/dL(정상: 14.0-16.5 g/dL) 그리고 혈소판이 617,000/ μ L(정상: 150,000-450,000/ μ L)로 전혈구세포 증가를 보였다. 입원 후 17일째 혈색소와 백혈구는 정상화되었으나, 혈소판은 666,000/ μ L로 지속적으로 높아 본태성 혈소판증가증의 가능성을 고려하였다. 그 외 항카디오리핀항체, 항베타2당단백질 I 항체, 항핵항체(antinuclear antibody), 항CCP항체(anti-cyclic citrullinated peptide antibody), 항글루타말 탈수소효소항체(anti-myeloperoxidase antibody), 항단백질분해효소항체(anti-proteinase 3 antibody), 항리보핵단 백질항체(anti-RNP antibody), 항이중나선항체(anti ds-DNA antibody), 항Sm항체(anti-Smith antibody), 항Ro/SS-A항체, 항La/SS-B항체, 한랭글로불린(cryoglobulin)에 대한 검사에서는 모두 음성 또는 정상범위였고 C, S 단백질검사는 모두 정상수치였다.

총콜레스테롤은 213 mg/dL(정상: 130-240 mg/dL), 중성지방 158 mg/dL(정상: 28-150 mg/dL), 저밀도콜레스테롤은 150 mg/dL(정상: 120 mg/dL 미만)로 고지질혈증을 보이고 있었다. 내원 21일째 혈소판 증가증의 원인을 감별하기 위해 시행한 골수생검에서 거대핵세포 수의 증가가 관찰되어 본태혈소판증가증으로 확진되었다. 또한 실시간 중합효소연쇄반응검사상에서 JAK2 유전자의 617번째 코돈에 발린이 페닐알라닌으로 치환된 돌연변이가 3.2%로 검출되었다. 골수생검 후 하루 한 번 아스피린(aspirin 100 mg/day)과 하루 두 번 아그릴린(anagrelide 1 mg/day) 투여를 시작하였다. 내원 후 90일째 modified rankin scale은 4점이었고 증상의 악화나 재발은 없었다.

고 찰

본태혈소판증가증 상태에서는 동맥이나 정맥 내에 혈소판이 응집되어 미세혈관(microvascular) 및 대혈관(macrovascular)의 혈전이 발생할 수 있고 이로 인하여 혈액의 순환장애가 발생하여 홍색 팔다리 통증, 뇌, 안구 및 관상동맥 허혈발작 등의 증상이 나타날 수 있다.^{4,5} 그러나 실제 뇌경색 환자에서 본태혈소판증가증이 뇌경색의 원인이 되는 경우는 드물다. 유럽의 한 연구에서는 1,000명의 처음 발생한 뇌경색 환자의 원인을 분석한 결과 본태성 혈소판증가증에 의한 뇌경색은 0.4% 정도의 빈도를 보였다.⁶ 또 다른 연구에서는 처음 발생한 뇌경색 환자의 0.54%, 뇌경색과 관련한 혈액질환의 42.8%가 본태혈소판증가증과 연관되어 있었다.⁵

본태혈소판증가증에서 뇌경색은 미세순환 혹은 대혈관 순환장애 모두에 의해 생길 수 있으며 위치 또한 다양하다. 일본인을 대상으로 하여 7년간 단일 기관에 내원한 10명의 본태혈소판증가증과 연관된 뇌경색 환자를 분석한 결과 뇌경색은 소뇌, 다발성으로 뇌 전체영역, 좌측 중뇌동맥영역 전체를 침범한 경우, 경계부위영역 등 다양한 발생 위치를 보였다.⁷ 8년간 단일 기관에서 본태성 혈소판증가증을 동반한 14명의 뇌경색 환자를 대상으로 한 유럽의 연구에서는 두개내 속목동맥에 혈전이 관찰되었던 경우가 2명이 있었고 총 3명이 속목동맥 영역에 뇌경색이 관찰되었다.⁸ 본 증례의 경우 이전 보고와는 달리 두개의 속목동맥에 혈전이 관찰되었는데, 이중초음파검사상에서 동맥경화증의 동반을 시사하는 죽상판, 혈관의 석회화 및 궤양형성 등이 관찰되지 않았고 비교적 장기간의 심전도 감시와 심장초음파에서도 심장타박혈색의 원인이 확인되지 않았으며 대동맥에서도 특이 이상소견이 없었고, 내원 3개월 전 시행한 뇌혈관자기공명영상검사(MRA) 및 뇌경색 발생 시점에 시행한 MRA에서 다른 뇌혈관에도 이상이 없었기 때문에 본태혈

소판증가증으로 인해 두개의 속목동맥에 혈전이 발생했을 가능성이 높다고 생각된다.

또한 본 환자는 JAK2 유전자변이가 확인된 환자였다. Janus kinase 유전자는 조혈성장인자수용체로부터 신호전달시작에 중요한 역할을 담당한다. 이 중에서 JAK2 유전자의 617번째 코돈에 돌연변이가 생겨 발린이 페닐알라닌으로 치환(V617F)되면(JAK2-V617F) 혈소판다형핵백혈구의 거대화, 혈장내의 과응고 관련 표지자의 증가, 혈소판부착분자의 증가가 초래되며 이로 인해 혈전이 상대적으로 잘 발생하게 된다.⁹ 또한 JAK2-V617F 돌연변이가 있는 환자에서 뇌경색의 위험인자들이 동반되면 뇌경색을 비롯한 혈관질환이 발생할 위험성이 더 커질 수 있다. 본 환자의 경우도 고혈압, 고지질혈증 그리고 흡연과 같은 위험인자가 함께 있었기 때문에 두개의 속목동맥과 같은 큰 혈관에 혈전이 발생했을 가능성이 있다.¹⁰

마지막으로 본 환자는 본태혈소판증가증 상태에서 비교적 갑작스럽게 두개의 속목동맥 폐색이 있었을 것으로 추정되는 상황임에도 불구하고 뇌경색의 범위가 그리 크지 않았고 뇌의 피질에도 거의 뇌경색이 발생하지 않았다. 이는 위의 증례에서도 언급한 것처럼 본 환자의 결순환이 잘 유지되어 있었기 때문으로 생각된다.

결론적으로 본 증례는 유전자검사를 통해 확진된 본태성 혈소판증가증 환자에서 두개의 경동맥에도 혈전이 발생할 수 있고 이로 인해 뇌경색이 생길 수 있음을 보여주었다는 점에 의의가 있다.

Acknowledgments

This research was supported by grants of Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (2015R1D1A1A01057934) and Korean neurosonology society.

REFERENCES

- Landolfi R, Cipriani MC, Novarese L. Thrombosis and bleeding in polycythemia vera and essential thrombocythemia: pathogenetic mechanisms and prevention. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19:617-633.
- Ogata J, Yonemura K, Kimura K, Yutani C, Minematsu K. Cerebral infarction associated with essential thrombocythemia: an autopsy case study. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:201-205.
- Briere JB. Essential thrombocythemia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:3.
- Michiels JJ, Berneman Z, Van Bockstaele D, van der Planken M, De Raeve H, Schroyens W. Clinical and laboratory features, pathobiology of platelet-mediated thrombosis and bleeding complications, and the molecular etiology of essential thrombocythemia and polycythemia

- vera: therapeutic implications. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:174-207.
5. Arboix A, Besses C, Acin P, Massons JB, Florensa L, Oliveres M, et al. Ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. Report of six cases. *Stroke* 1995;26:1463-1466.
6. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
7. Kato Y, Hayashi T, Sehara Y, Deguchi I, Fukuoka T, Maruyama H, et al. Ischemic stroke with essential thrombocythemia: a case series. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:890-893.
8. Richard S, Perrin J, Baillot PA, Lacour JC, Ducrocq X. Ischaemic stroke and essential thrombocythemia: a series of 14 cases. *Eur J Neurol* 2011;18:995-998.
9. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A, Balducci D, Russo L, Guerini V, et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Exp Hematol* 2007;35:702-711.
10. Bang SM, Lee JS, Ahn JY, Lee JH, Hyun MS, Kim BS, et al. Vascular events in Korean patients with myeloproliferative neoplasms and their relationship to JAK2 mutation. *Thromb Haemost* 2009;101:547-551.