

합성 생식샘자극호르몬방출호르몬 피하주사후 양측 후두엽 뇌출혈로 발현된 가역적뇌혈관수축증후군

정인영^{ab} 유달라^{ab} 정철규^c 한문구^{ab}

서울대학교 의과대학 신경과학교실^a, 분당서울대학교병원 신경과^b, 분당서울대학교병원 영상의학과^c

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Presenting with Bilateral Occipital Hemorrhage after the Subcutaneous Injection of Synthetic Gonadotropin Releasing Hormone

Inyoung Chung, MD^{a,b}, Dallah Yoo, MD^{a,b}, Cheolkyu Jung, MD^c, Moon-Ku Han, MD^{a,b}

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea^a

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea^b

Department of Radiology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea^c

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is a heterogeneous group of cerebrovascular disease. The pathophysiology of RCVS is unknown, but a disturbance in cerebral vascular tone is one of hypothesis. Long-term use of Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists can induce a pseudomenopausal state in which estrogen production are suppressed. It might lead to reduced arterial relaxation by estrogen withdrawal. We report a case of RCVS after the injection of synthetic analogue of GnRH.

J Korean Neurol Assoc 35(3):151-154, 2017

Key Words: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Intracerebral hemorrhage, Synthetic analogue of gonadotropin releasing hormone

가역적뇌혈관수축증후군(reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS)은 갑자기 발생한 벼락두통(thunderclap headache)과 함께 신경계 증상을 동반할 수 있는 증후군이다. 뇌혈관조영술에서 뇌혈관의 다발협착으로 인한 특징적인 염주 모양(beaded appearance)을 볼 수 있고, 3개월 내에 저절로 회복되는 것이 특징이다. RCVS의 병태생리학적 기전은 정확히 알려져 있지 않지만, 뇌혈관 긴장도의 조절장애로 인해 다발협착을 유발한다고 알려져 있다.¹ 37%에서는 자발적으로 발생하기도 하지만 나머지는 이차적 유발요인에 의해 발생하며 뇌혈관 긴장도의 조절 장애를 일으

킬 수 있는 약물로는 선택적세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitors), 알파교감신경작용약물(alpha-sympathomimetic drug), 급성편두통약물 등이 알려져 있다. 이와 함께 RCVS가 여성들에서 우세하게 발병하고 분만 전 후 발생하는 것으로 보아 여성 호르몬의 변화가 RCVS를 유발하는 중요한 인자로 생각되며 외국에서 호르몬 치료 후에 발생하는 유사 사례가 있지만 국내에는 보고된 바가 없다. 저자들은 합성생식샘자극호르몬방출호르몬 피하주사 후 양측 재발성 후두엽 뇌출혈로 발현된 가역적뇌혈관수축증후군 국내 첫 증례를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례

49세 여성이 반복적인 벼락두통과 갑자기 발생한 시야장애를 주소로 응급실로 내원하였다. 고혈압 및 외상의 과거력은 없었고, 다른 약물 복용력은 없었으나 자궁근종으로 인한 월경과다로 3개

Received March 21, 2017 Revised April 20, 2017

Accepted April 20, 2017

Address for correspondence: Moon-Ku Han, MD
Seoul National University Bundang Hospital, 173 Gumiro, Bundang-gu,
Seongnam13620, Korea
Tel: +82-31-787-7463 Fax: +82-31-787-4059
E-mail: mkhan@snu.ac.rk

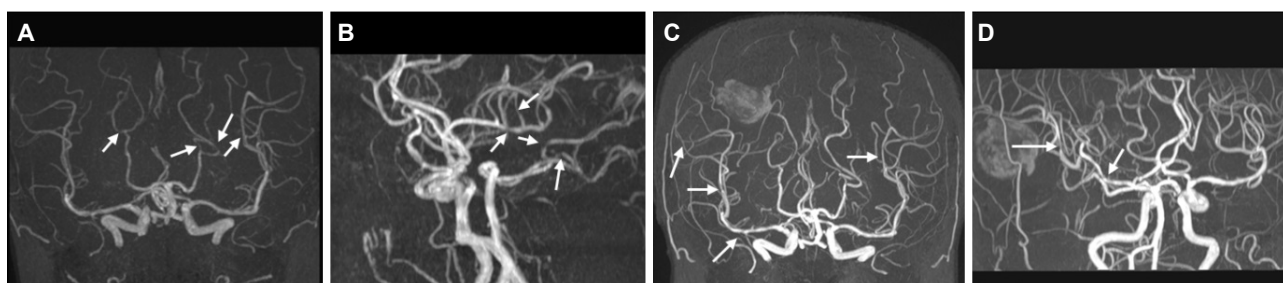


Figure 1. Serial, representative images of the case. TOF MRA taken at 2nd day of onset of headache showed subtle narrowing in a few of intracranial arteries (A, B). TOF MRA at 9th day showed narrowing of intracranial arteries was persistent and more progressed (C, D). TOF MRA; time-of-flight magnetic resonance angiography.



Figure 2. Brain CT at 4th day of onset showed that intracerebral hemorrhage in the right occipital lobe and subarachnoid hemorrhage in the right sylvian fissure (A, B). New ICH at 9th day of onset has developed in left occipital lobe (C).

월 전부터 합성 생식샘자극호르몬방출호르몬(synthetic gonadotropin releasing hormone, GnRH)인 초산 류프로렐린(leuprolide acetate) 3.75 mg을 비락두통 발생 3개월 전, 1개월 전, 4일 전 3차례 피하주사 받았다.

환자는 편두통을 포함한 두통력이 없던 분으로, 세수하던 도중 갑자기 1분 이내로 시각아날로그척도(visual analogue scale, VAS) 9-10점 정도의 터질 것 같은 두통과 미식거림이 발생하여 외부병원 응급실에 내원하였고, 뇌컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)에서 이상소견 없어서, 대증치료 후 퇴원하였다. 발병 2일째 다시 같은 양상의 두통이 있어 CT 및 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 자기공명혈관조영(magnetic resonance angiography, MRA)을 촬영하였고, 뇌실질 및 뇌척수공간에는 이상소견이 없었고, TOF MRA (time-of-flight magnetic resonance angiography)상 좌측 중뇌동맥과 좌후뇌동맥에 협착소견이 미세하게 있었지만 (Fig. 1-A, B), 경과관찰을 하기로 하고 귀가하였다. 하지만 발병 3일째에도 두통이 지속되어 입원하였고 입원 다음날(발병

4일째) 갑자기 좌측 동측성 반맹이 발생하여 촬영한 CT에서 우측 후두엽에 뇌출혈 및 우측 실비우스트새로 피질거미막하출혈이 발견되었다(Fig. 2-A, B). 뇌혈관조영술(transfemoral cerebral angiography; TFCA)을 시행하였고, 양측 중대뇌동맥에 다발성 국소협착이 발견되었다(Fig. 3). 외부병원에서 경구 항고혈압제(nifedipine) 40 mg을 하루 2번 복용하면서 만니톨을 투약하였지만, 우측 뇌출혈 발생 5일 후 (발병 9일째)에 다시 비락두통과 함께 양측 시야장애 발생하였고, brain CT상 좌측 후두엽에 뇌출혈이 새로이 발생하였다(Fig. 2-C).

발병 9일째 외부병원에서 전원 되었고, 내원 시 혈압은 126/74 mmHg, 맥박 84회/분이었다. 신경학적진찰에서 의식은 명료하고, 시력 및 시야 검사 시 양측이 거의 보이지 않는 상태였으며 그 외 위약감이 나 감각장애, 발음의 어려움은 없었다. 발병 9일째 추적 TOF MRA상 다발성 동맥의 협착소견은 최초 MRA에 비해서 다소 진행되어 있었지만, 발병 6일째 시행한 뇌혈관조영술과는 비슷한 협착소견을 보였고(Fig 1-C, D), 양측 후두엽에 뇌출혈은 크기에 변화는 없

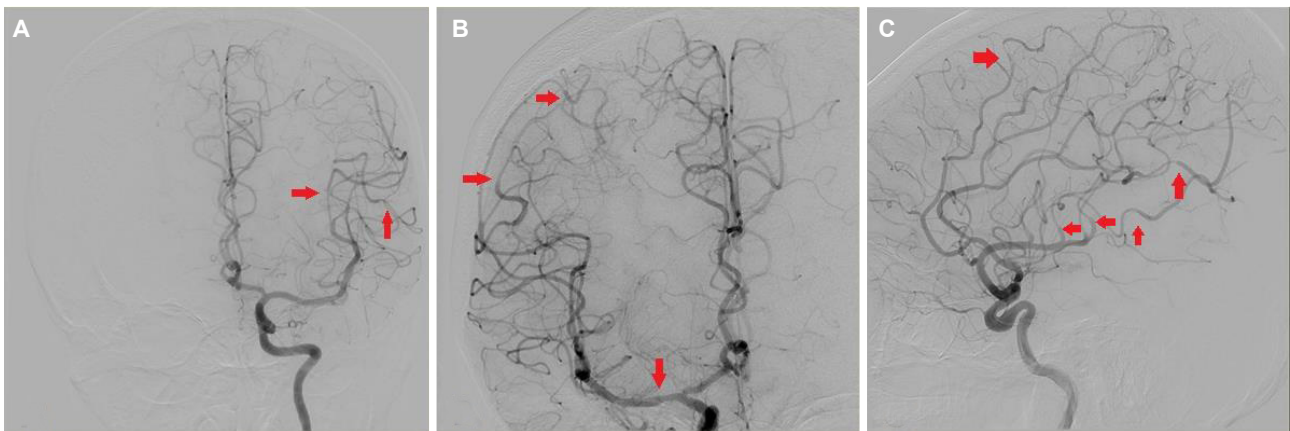


Figure 3. Conventional angiography at 6th day of onset showed that there were multifocal narrowings of both middle cerebral arteries that could imply the reversible cerebral vasoconstriction syndrome or vasculitis. There were multifocal narrowings of left middle cerebral arteries (A, B) and lateral view (C).

었으며, 기울기예코영상(gradient echo image)에서 뇌아밀로이드 혈관병증(cerebral amyloid angiopathy)을 의심할 만한 미세출혈(microbleed) 및 심한 백색질뇌병증은 없었다. 내원 당시 일반혈액 검사에서 PT INR 1.02, PT %98, aPTT 31.6, fibrinogen 349로 정상이었고, D-이합체 0.58로 약간의 상승을 보였고, MR정맥조영술에서 뇌정맥혈전증(cerebral venous thrombosis)의 소견은 없었다. 그 외 면역 혈청 검사에서 HBs항원 음성, 항HBs항체 양성, 항HCV, HIV항체, RPR 검사는 모두 음성이었으며 루푸스항응고인자, 류마티스인자, 항카디오리핀항체, 항Ro 및 항La항체, 한랭글로불린 검사 결과도 모두 음성이었다. 그리고 비타민B12, 엽산, 및 호모시스테인도 모두 정상이었다. 패혈색전증(septic embolism)에 의한 뇌출혈가능성 배제 위해 시행한 경식도 초음파(transesophageal echocardiography, TEE) 검사에서, 좌심방 부속기(left atrial appendage) 및 심장 내 색전은 없었다. 검사 결과 상 다른 원인을 규명할 수 없었고, 뇌혈관조영술에서 보이는 다발성 뇌혈관 협착이 가역적 뇌혈관수축증후군에 해당한다고 판단하여 항고혈압제(nifedipine) 30 mg을 하루 세 번 경구 투약하였고, 두통은 점차 호전되었으며 시야장애의 부분적인 회복 후 퇴원하였다. 발병 7개월까지 추적 관찰한 결과, 추가적인 두통과 뇌출혈은 발생하지 않았고, 다른 증상 발현은 없었다.

고 찰

외상 및 고혈압 병력이 없던 환자에서 호르몬 치료 후에 갑자기 반복적인 두통과 양측 후두엽 출혈이 발생한 증례이며, 저자들은 뇌영상, 뇌혈관조영술 및 혈액 검사를 종합하여 보았을 때 RCVS

에 의한 뇌출혈로 판단하였다. RCVS는 시기별로 다양한 합병증이 동반되는 것으로 알려져 있다. 초기에는 피질거미막하출혈(22%), 뇌내출혈(6%), 발작(3%), 가역적후백질뇌병증(reversible posterior leukoencephalopathy) (9%)이 발생하고, 후기에는 일과성허혈발작(16%), 뇌경색증(4%)과 같은 출혈성보다는 허혈성 병변이 발생한다.² 비외상성 비동맥류성(atraumatic nonaneurysmal) 피질거미막하출혈은 RCVS에서 초기에 발생하는 전형적 합병증으로 알려져 있어 상기 환자에게 발생한 반복적인 뇌출혈 및 우측 피질거미막하출혈이 RCVS의 시간 경과와 일치한다고 판단하였다.

RCVS의 병태생리학적 기전은 정확히 알려져 있지 않지만, 내인성이나 외인성 유발물질에 의해 교감신경 과반응과 내피세포 기능 이상을 초래하여 뇌혈관 긴장도의 조절 장애를 일으키는 것으로 생각한다.² 에스트로겐은 산화질소와 같은 내피유래 혈관확장물질의 분비를 높여 혈관 이완을 일으킬 수 있는 혈관확장제로 알려져 있으며 또한 에스트로겐의 결핍은 내피세포의 기능 이상을 초래한다는 여러 연구들이 있다.³⁻⁵ 합성 생식샘자극호르몬방출호르몬은 에스트로겐의 감소를 유발하므로 에스트로겐 금단효과를 일으키고, 에스트로겐 농도의 급격한 저하로 인한 에스트로겐의 혈관확장 효과의 저하 및 내피세포 기능 이상으로 RCVS를 유발시킬 수 있다.⁶

합성 생식샘자극호르몬방출호르몬은 피하주사 투약 후 2-4주째 최대효과를 나타내고, 에스트라디올과 에스트로겐은 이 시기에 가장 낮은 농도를 보이는데 상기 환자도 두 번째 주사 후 4주째 되는 때에 벼락두통을 보였다는 점에서 에스트로겐의 결핍 시기와 일치하였다. 외국에서도 RCVS의 유발인자 중에서 호르몬 치료와 관련하여 몇 가지 증례보고들이 있다. 태반 추출물 피하주사,⁷ 난소 자

극 호르몬치료,⁸ 경구피임약 복용,⁹ 양쪽 자궁관난소절제술(salpingo-oophorectomy) 후 RCVS가 발생한 사례가 보고되었다.¹⁰ 위 증례도 증상 발생 이전 두통의 과거력이 없고, 최근 월경과다로 인한 합성 생식샘자극호르몬방출호르몬 치료 외에 혈관작용약물 복용력이 없던 점을 고려하여, 호르몬치료에 의해 유발된 RCVS로 판단하였다. 합성 생식샘자극호르몬방출호르몬은 RCVS의 유발인자로 보고된 적이 없어 본 증례를 통해 유발원인 중 하나가 될 수 있음을 알 수 있다.

두통 병력이 없던 환자가 갑자기 머리카두통을 호소할 때 RCVS의 감별이 필요하다. 일반적으로 뇌출혈 후의 뇌혈관의 연축은 병변 쪽에 대부분 발생하는데 비해, RCVS는 특정부위에 발생하기 보다는 다발성 혈관협착을 보인다는 점이 특징이다. 상기 환자는 우측 뇌출혈 발생 2일 전 촬영한 TOF MRA에서 이미 좌측 중뇌동맥과 좌후뇌동맥에 협착소견이 보이는 것과 이후 다발성 혈관협착을 보인다는 점에서 뇌출혈 후 연축에 의한 것보다는 RCVS로 진단하는 것이 합당하다고 판단하였다. 또한 다발뇌혈관 협착을 보일 때 혈관염도 감별하여야 하는데 상기 환자에서 뇌척수액검사를 하지 않았지만, 혈액검사에서 면역혈청 등에 이상소견은 없었고, 특별한 면역치료 없이 단상성으로 발생한 점 또한 RCVS의 경과와 일치하였다.

반복적 뇌출혈이 발생했을 때, 외상이나 고혈압의 병력이 없고, 뇌영상 소견상 뇌동맥류나 혈관기형 및 미세출혈(microbleed)은 없으며, 혈액검사를 포함한 여러 검사들에서 혈관염의 가능성이 떨어진다면, 발병원인으로서 RCVS를 고려해봐야 한다. 또한 중년 기여성에서는 다양한 질환에 대해서 호르몬 치료가 이루어짐으로, RCVS의 유발 원인으로 합성 생식샘자극호르몬 방출호르몬도 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Sattar A, Manousakis G, Jensen MB. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1417-1421.
2. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Boussier MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091-3101.
3. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Boussier MG. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke* 2010;41:2505-2511.
4. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1: epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1392-1399.
5. McNeill AM, Zhang C, Stanczyk FZ, Duckles SP, Krause DN. Estrogen increases endothelial nitric oxide synthase via estrogen receptors in rat cerebral blood vessels: effect preserved after concurrent treatment with medroxyprogesterone acetate or progesterone. *Stroke* 2002;33:1685-1691.
6. Futo J, Shay J, Block S, Holt J, Beach M, Moss J. Estrogen and progesterone withdrawal increases cerebral vasoreactivity to serotonin in rabbit basilar artery. *Life Sci* 1992;50:1165-1172.
7. Matsuyama Y, Satake M. A case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) triggered by human placenta extract. *Rinsho Shinkeigaku* 2012;52:182-185.
8. Freilinger T, Schmidt C, Duering M, Linn J, Straube A, Peters N. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with hormone therapy for intrauterine insemination. *Cephalalgia* 2010;30:1127-1132.
9. Soo Y, Singhal AB, Leung T, Yu S, Mak H, Hao Q, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome with posterior leucoencephalopathy after oral contraceptive pills. *Cephalalgia* 2010;30:42-45.
10. Moussavi M, Korya D, Panezai S, Peeraully T, Gizzi M, Kirmani JE. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a 35-year-old woman following hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *J Neurointerv Surg* 2012;4:e35.