항인지질항체증후군 환자에서 경동맥 부동혈전에 의한 반복적인 허혈뇌졸중

김기홍^{ab} 이호철^{ab} 황양하^{ab} 김용원^{ab}

경북대학교 의과대학 신경과학교실^a, 경북대학교병원 신경과^b

Recurrent Ischemic Stroke by Carotid Free-Floating Thrombus in Patient with Antiphospholipid Antibody Syndrome

Ki-Hong Kim, MD^{a,b}, Ho-Cheol Lee, MD^{a,b}, Yang-Ha Hwang, MD, PhD^{a,b}, Yong-Won Kim, MD^{a,b}

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea^a

Department of Neurology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea^b

Carotid free-floating thrombus (FFT) is a rare cause of stroke. The FFT is commonly associated with an atherosclerotic plaque rupture, but other causes need to be examined in young patients. We report a case of 31-year-old male patient with recurrent ischemic stroke caused by carotid FFT. Although initial laboratory test was unremarkable, recurrent stroke events led us to perform additional study and antiphospholipid syndrome (APLS) was diagnosed. Repetitive testing for APLS seems considerable when young patients present with recurrent stroke.

J Korean Neurol Assoc 36(4):333-336, 2018

Key Words: Stroke, Thrombosis, Antiphospholipid syndrome

청년기 뇌졸중은 전체 뇌졸중 환자의 10-15%를 차지하는 비교적 드문 질환이며, 장노년기에서 발생하는 뇌졸중과는 달리 비죽경화혈관병증, 심장질환, 혈액질환과 같은 다양한 원인들에 대한 감별을 필요로 한다.¹ 청년기 뇌졸중에서는 원인불명뇌졸중, 경동맥박리, 심장성색전증, 응고항진상태(hypercoagulable state)에 의한 뇌졸중의 비율이 큰동맥경화증과 소혈관폐색에 의한 뇌졸중보다 높다.¹ 그중 45세 이하의 연령에서 발생하는 허혈뇌졸중에서 19.8% 정도가 항인지질항체증후군(antiphospholipid antibody syndrome)과 연관이 있는 것으로 알려져 있어, 젊은 연령에서 반복적인 뇌졸중이 확인될 경우 감별진단으로 고려해야 하는 원인 중 하나이다.²

경동맥 부동혈전(free-floating thrombus)은 혈전의 일부가 동맥벽에 부착되어 혈류에 따라 움직임을 보이는 혈전으로, 발생 원인

으로는 죽상경화반의 파열, 응고항진상태가 가장 흔하다.^{3,4} 경동맥 부동혈전에 의한 뇌졸중은 매우 드물어 실제 유병률이 알려져 있지 않고, 약물 치료 및 수술적 치료의 적응증과 치료방법에 대한 지침 또한 명확하지 않다.^{3,4} 저자들은 반복적인 경동맥 부동혈전에 의한 허혈뇌졸중이 발생한 젊은 환자에서 허혈뇌졸중이 재발한 뒤 항인지질항체증후군이 확진된 사례가 있어 이를 보고하고자 한다.

증례

31세 남자가 전날부터 갑자기 발생한 언어장애로 본원 응급실에 왔다. 과거력에서 15갑년의 흡연력 외 특이병력은 없었다. 내원 당시 혈압은 220/127 mmHg로 상승되어 있었고, 나머지 활력징후는 정상이었다. 이학적 검사에서 경동맥잡음 및 심잡음은 없었고, 일반 혈액검사상에서 이상 소견은 없었으나, 총 콜레스테롤 237 mg/dL, 저밀도콜레스테롤 122 mg/dL, 중성지방 463 mg/dL로 이상지질혈증이 진단되었다. 신경학적 진찰에서 의식은 명료하고, 뇌신경검사, 근력 및 감각과 소뇌검사는 정상이었으나, 언어 평가에서 유창성(fluency)과 따라말하기(repetition)에 장애가 있었으나 언어 이

Received June 17, 2018 Revised July 23, 2018

Accepted July 23, 2018

Address for correspondence: Yong-Won Kim, MD
Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, 680 Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: +82-53-420-5765 Fax: +82-53-422-4265
E-mail: yw.kim23@gmail.com

해(comprehension)는 정상인 상태로 운동실어증을 보여 NIH 뇌졸중척도(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)는 4점이었다. Computed tomography (CT)혈관조영술에서 좌측 내경동맥 목분절(cervical segment)에 부동혈전을 동반한 경동맥협착이 있었고, 협착 부위에서 이층 내강이 관찰되지는 않았으나 벽내혈종의 소견이 관찰되어 자발경동맥박리가 의심되었다(Fig. 1-A). 그러나 부동혈전에 의한 원위부 색전증의 위험성을 고려하여 추가적인 경동맥초음파검사는 시행하지 못하였다. 뇌자기공명영상의 확산강조영상에서 좌측 중대뇌동맥영역 전두-두정엽(Fronto-parietal lobe) 및 뇌섬엽(insula) 부위에 다발성 고신호강도가 보였으며, 뇌 magnetic resonance angiography (MRA)에서 좌측 중대뇌동맥 상분절 폐색이 관찰되었다(Fig. 1-B, C). 청년기 뇌졸중 원인감별을 위하여 시행한 심초음파, 24시간 심전도검사서 이상 소견은 없었고, 항카디오리핀항체(anticardiolipin antibodies)와 루프스항응

고인자(lupus anticoagulant)를 포함한 응고상태이상 및 자가면역 질환에 대한 검사 역시 정상이었다. 허혈뇌졸중의 원인으로 자발성 경동맥박리에 의한 부동혈전 생성과 원위부 색전을 고려하여 경구항응고제 와파린을 투약하였다. 입원 18일째 시행한 CT혈관조영술에서 경도의 내경동맥협착은 남아있으나 벽내혈종과 부동혈전이 소실된 것을 확인하였다(Fig. 1-D). 퇴원 후 3개월째 수정 Rankin 척도(3-month modified Rankin Scale)는 0점으로 호전되었고, 아스피린을 지속적으로 투약하였으나, 3년 후 자의로 투약을 중지하고 병원을 방문하지 않았다.

2년 뒤 환자는 구음장애 및 언어장애가 새로 발생하여 8시간만에 내원하였다. 신경학적 진찰에서 근력 및 감각과 소뇌검사는 정상이었으나 언어평가에서 유창성과 따라말하기가 불가하며 간단한 이해만 가능한 정도의 실어증, 우측 안면마비 및 구음장애가 관찰되어 NIH 뇌졸중척도(NIHSS) 6점이 확인되었다. CT혈관조영술에서 좌

Figure 1. Initial brain images of the patient. (A) Computed tomography angiography (CTA) shows an intramural thrombus of false lumen (arrow head and thin arrow) and free-floating thrombus (white arrow) in the left internal carotid artery (ICA). (B) Multiple scattered diffusion positive signals are noted on left fronto-parietal lobe. (C) Magnetic resonance angiography reveals occlusion of the anterior trunk of the left middle cerebral artery. (D) Follow-up CTA after eighteen days from admission shows resolution of the free-floating thrombus and mild stenosis of the left ICA.

Figure 2. Brain images of the patient at second admission. (A) Computed tomography angiography (CTA) shows intramural thrombus and free-floating thrombus in the left proximal internal carotid artery (ICA). (B) Small ischemic lesions on the left temporal lobe were observed in diffusion-weighted image. (C) Magnetic resonance angiography shows occlusion of the left MCA. (D) Follow-up CTA reveals decrease of the intramural thrombus in the left ICA.

측 내경동맥 목분절에 벽내혈종과 부동혈전이 관찰되었고, 뇌자기 공명영상의 확산강조영상에서 좌측 중대뇌동맥영역 측두-두정엽(temporo-parietal lobe)에 다발성 고신호강도가 보였으며, 뇌 MRA에서 좌측 중대뇌동맥 폐색이 관찰되었다(Fig. 2A-C). 심초음파 및 24시간 심전도검사서 이상 소견은 없었다. 이전에 자발경동맥박리가 발생하였던 좌측 내경동맥에서 반복적인 부동혈전과 벽내혈종 생성에 대해 응고상태이상 및 자가면역질환에 대한 혈액검사를 시행하였고, 항트롬빈III, 항카디오리핀항체, 항베타-2-당단백질I항체(anti β_2 glycoprotein I antibodies)는 음성이었으나 루프스항응고인자는 양성이었다. 항인지질항체증후군에 의한 혈전생성의 가능성을 고려하여 와파린 복용을 시작하고, Hydroxychloroquine과 프레드니솔론(prednisolone)을 함께 투여하였다. 퇴원 후 시행한 CT 혈관조영술에서 좌측 내경동맥의 부동혈전은 지속되었으나 벽내혈종은 감소하여(Fig. 2-D), 항응고 치료를 지속하였다.

퇴원 후 14일째 갑작스럽게 발생한 우측 편마비와 언어장애 악화를 주소로 다시 응급실을 방문하였고 NIH 뇌졸중척도(NIHSS) 9점이었다. 뇌 CT에서 출혈 소견은 관찰되지 않았고, CT혈관조영술에서 지난번 입원 당시 관찰되었던 좌측 내경동맥 근위부의 부동혈전은 감소하였으나 내경동맥의 해면분절(cavernous segment) 폐색이 확인되었다(Fig. 3-A). 환자는 증상발생으로부터 46분만에 내원하였으나, 국제표준화비율(international normalized ratio)이 3.91로 측정되어 정맥내혈전용재제는 투여하지 않았다. 뇌자기공명영상 확산강조영상에서 좌측 중대뇌동맥영역 뇌섬엽 및 측두-두정엽에 새로운 고신호강도가 보였다(Fig. 3-B). 신경계 증상 악화와 두개 내동맥 폐색에 따른 뇌허혈 진행 가능성 고려하여 응급 중재시술을 결정하였다. 좌측 내경동맥 해면분절 폐색에 대하여 흡인혈전 제거술(aspiration thrombectomy)을 시행하여 modified thrombol-

ysis of cerebral infarction 2b의 재관류에 성공하였고, 증상 발생에서부터 재관류까지의 시간은 233분이었으며, 좌측 중대뇌동맥영역은 Heubner 뇌돌이동맥과 좌측 중대뇌동맥폐색 근위부의 관통동맥을 통하여 혈류 공급이 이루어지고 있는 것을 확인하였다(Fig. 3-C, D). 신경계 증상은 기존의 후유장애 외에 우측 편마비는 모두 회복이 되어 항응고제 복용을 지속하고 퇴원하였다. 퇴원 12주 후 항인지질항체증후군 확진을 위한 재검사에서 루프스항응고인자 양성이 확인되어, 와파린, Hydroxychloroquine과 prednisolone 투약을 지속하였다.

고 찰

청년기 뇌졸중에서는 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨와 같은 혈관 질환의 전통적 위험인자의 유병률이 장노년기에 비하여 상대적으로 낮다고 알려져 있으며, 뇌졸중의 발생원인이 매우 다양할 뿐만 아니라 발생원인을 찾지 못하는 경우도 많아 임상에서 다른 원인에 대한 감별진단을 위하여 여러 가지 추가 선별검사를 필요로 한다.¹ 본 증례의 경우 처음 발병 당시 31세의 젊은 나이였고, 영상검사에서 경동맥의 벽내혈종 및 부동혈전이 확인되어, 이에 의한 원위부 색전을 뇌졸중의 원인으로 추정하였다. 경동맥 벽내혈종 및 부동혈전의 생성 원인과 청년기 뇌졸중을 일으킬 수 있는 원인 감별을 위하여 자가면역질환, 응고상태이상 관련 검사를 시행하였으나 모두 음성이 확인되었다. 처음 내원 당시 CT혈관조영술에서 벽내혈종에 의한 저음영이 관찰되며 항응고제치료 후 추적검사에서 경동맥 벽내혈종의 빠른 호전을 보여 자발경동맥박리에 의한 것으로 추정하였고, 벽내혈종과 부동혈전의 소실 후 항응고제에서 아스피린으로 투약을 변경하였다. 두 번째 허혈뇌졸중이 발생 시 내

Figure 3. Brain images of the patient at third admission. (A) Computed tomography angiography (CTA) showed occlusion of cavernous segment and decrease of intramural thrombus in the left internal carotid artery (ICA) compared with previous CTA at second admission. (B) New diffusion high-signal intensity was identified in the left posterior insular area. (C) Baseline cerebral angiography reveals an occlusion of the left cavernous ICA. (D) After mechanical thrombectomy, distal blood flow of the ICA was restored.

경동맥에 부동혈전이 다시 생성된 것이 확인되어, 자가면역질환과 응고상태이상에 대한 검사를 재시행하여 항인지질항체증후군을 진단할 수 있었다.

부동혈전은 유병률이 0.05-0.5%로 알려져 있으며, 경동맥 부동혈전에 의한 뇌졸중 발생률은 명확하게 알려져 있지 않다.⁵ 경동맥 부동혈전의 가장 흔한 원인은 죽상경화로, 죽상경화반의 파열 또는 협착 부위의 혈류역학(Hemodynamics) 변화에 의하여 발생할 수 있다.⁵ 그러나 청년기 뇌졸중의 경우 큰동맥죽상경화증에 의한 뇌졸중 발생 빈도가 상대적으로 낮으므로 혈전이 생성될 수 있는 응고상태이상이나 자가면역질환에 대한 감별진단이 필요하다.⁶

항인지질항체증후군에서는 항인지질항체가 내피산화질소합성효소(endothelial nitric oxide synthase) 억제를 유도하여 내피유래산화질소(endothelium-derived nitric oxide)의 생성과 방출에 손상을 일으켜 혈관내피의 기능저하를 초래하고, 혈관내피의 손상, 감염 등에 의하여 베타-2-당단백질1 (β_2 -glycoprotein1) 수용체의 상향조절을 유발한다.⁷ 이때 항인지질항체가 혈소판의 베타-2-당단백질1 수용체에 결합하여 혈소판의 트롬복산B2 (thromboxane B2) 생성이 증가하고, 이로 인하여 혈소판에 콜라겐의 결합 및 혈소판응집을 증가시키며, 보체의 활성화가 동반되어 혈전을 생성하게 된다.⁷ 본 증례는 항인지질항체증후군에 의하여 혈관내피의 기능저하가 있는 환자에서 자발성 동맥박리에 의하여 혈관내피의 손상이 발생하여 다량의 혈전 생성이 촉발된 것으로 추정할 수 있을 것이다.

경동맥 부동혈전에 대한 치료 지침은 명확하지 않으나, 경동맥 부동혈전에 대한 이전의 연구는 항응고제를 사용한 약물 치료나 경동맥내막절제술 및 스텐트삽입술 등 수술적 치료 간의 예후에 큰 차이가 없다는 것을 보고하였다.⁴ 국내외 진료지침에서는 허혈 뇌졸중 환자에서 항인지질항체증후군의 진단기준을 만족할 경우와 반복적인 혈전생성이 확인될 경우 항응고제 사용을 권고하고 있다.^{8,9} 항인지질항체증후군은 원발성으로 발생하거나 전신홍반루프스나 다른 자가면역질환과 동반하여 발생할 수 있으므로, 혈전 생성 일차예방 및 치료의 목적으로 면역억제제 투여를 고려할 수 있다.¹⁰ 현재 진료지침에 따르면 허혈뇌졸중 환자에서 항인지질항체증후군을 고려할만한 다른 임상양상이 확인되지 않거나, 동맥경

화나 경동맥협착, 심방세동과 같은 허혈뇌졸중 발생을 설명할 다른 원인이 있는 경우에는 항인지질항체에 대한 검사를 필수적으로 행하는 것을 권고하지 않고 있다.^{8,9} 그러나 젊은 환자에게서 명백한 뇌졸중의 원인이 없이 반복적인 뇌졸중이 발생할 경우, 자가면역질환과 응고상태이상에 대한 추적 검사가 필요할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2015;11:157-164.
- Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40:350-359.
- Elijovich L, Mainali S, Doss V, Arthur A, Watridge C. Medical management of free-floating carotid thrombus. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:1532-1535.
- Bhatti AF, Leon LR Jr, Labropoulos N, Rubinas TL, Rodriguez H, Kalman PG, et al. Free-floating thrombus of the carotid artery: literature review and case reports. *J Vasc Surg* 2007;45:199-205.
- La Spada M, Stilo F, Barilla D, Spinelli F. A big floating thrombus in the common carotid artery. *J Cardiovasc Med* 2011;12:819-820.
- Afsharfard A, Gholizadeh B, Abdolalian Y, Hosseini SM. Carotid free-floating thrombus causing stroke in a young woman with lupus anticoagulant: a case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2017;33:35-37.
- Corban MT, Duarte-Garcia A, McBane RD, Matteson EL, Lerman LO, Lerman A. Antiphospholipid syndrome: role of vascular endothelial cells and implications for risk stratification and targeted therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2317-2330.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.
- Clinical Research Center for Stroke. *Clinical Practice Guidelines for Stroke*. [online] 2013 [cited 2018 May 1]. Available from: URL: <http://www.stroke.or.kr/guidelines/>.
- Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev* 2014;13:685-696.