

진성적혈구증가증이 동반된 뇌경색의 뇌관류전산화단층촬영 소견

한림대학교 의과대학 신경과,¹ 한림대학교성심병원 신경과,² 한림대학교 동탄성심병원 신경과,³ 혈액종양내과⁴

장미희^{1,2} · 오학주¹ · 이민우¹ · 구민우³ · 이선화³ · 정주영⁴ · 강석윤³ · 김주용³ · 권기환³ · 조수진^{1,3}

Brain Perfusion Computed Tomography Findings of Cerebral Infarction associated with Polycythemia Vera

Mi-Hee Jang, MD^{1,2}, Hak-Ju Oh, MD¹, Min-Woo Lee, MD¹, Min-Woo Ku, MD³, Sun-Hwa Lee, MA³, Joo-Yeong Jung, MD, PhD⁴, Suk-Yun Kang, MD, PhD³, Joo-Yong Kim, MD, PhD³, Ki-Han Kwon, MD, PhD³, and Soo-Jin Cho, MD, PhD^{1,3}

¹Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

²Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

³Department of Neurology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong, Korea

⁴Department of Hemato-oncology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong, Korea

Background: Polycythemia vera (PV) is a myeloproliferative stem cell disorder which increases the risk of ischemic stroke. We evaluated an ischemic stroke patient with PV using serial perfusion computed tomography (PCT).

Case Report: A 48-year-old female presented with intermittent right upper extremity weakness for 2 months and speech disturbance for 1 month. Precontrast brain CT did not reveal any ischemic areas but mean transit time (MTT) map of PCT showed decreased perfusion in left temporo-occipital areas. MR angiography was normal. Ischemic lesions on diffusion-weighted MRI were mismatched compared to MTT map of PCT. After treatment with aspirin and serial phlebotomy, her aphasia was partially improved. After treatment with alkylating agent, hypoperfusion areas on PCT were more decreased than before.

Conclusion: Improvement of brain perfusion may be delayed without normalization of hematologic abnormality in an ischemic stroke patient with PV. PCT is a useful method for assessing ischemic stroke in PV.

J Neurocrit Care 2014;7(1):52-55

Key Words: Polycythemia vera; Cerebral infarction; Aphasia; Perfusion CT

서 론

진성적혈구증가증(polycythemia vera)은 골수에서 적혈구, 백혈구 및 혈소판클론의 범증식(panhyperplasia)과 이들 세포들의 말초혈액 내 증가를 보이는 골수증식성질환(myeloproliferative disease)의 하나이며 뇌경색으로 첫 증상이 발생하는 경

우가 15%로 보고된다.¹⁻³ 국내에도 진성적혈구증가증 환자의 급성 뇌경색 증례보고가 있으나 반복적인 일과성허혈발작의 임상경과를 보인 증례나 관류전산화단층촬영(perfusion computed tomography, PCT) 소견에 대한 보고는 드물다.⁴⁻⁶

저자들은 내원 1-2달 전부터 간헐적 혹은 국소적 신경학적 증상을 보였던 진성적혈구증가증 환자에서 PCT의 관류 저하로 뇌경색을 진단하였고, 치료 경과 중 시행한 두 차례 추적 PCT에서 임상 개선과 동반된 관류개선을 관찰하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

48세 여자 환자는 1년 전부터 매일 반복되는 두통, 2달 전부

Received: December 9, 2013 / **Revised:** May 3, 2014

Accepted: May 4, 2014

Address for correspondence: Soo-Jin Cho, MD, PhD
Department of Neurology, Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 445-170, Korea

Tel: +82-31-8086-2310, Fax: +82-31-8086-2316

E-mail: downonc@naver.com

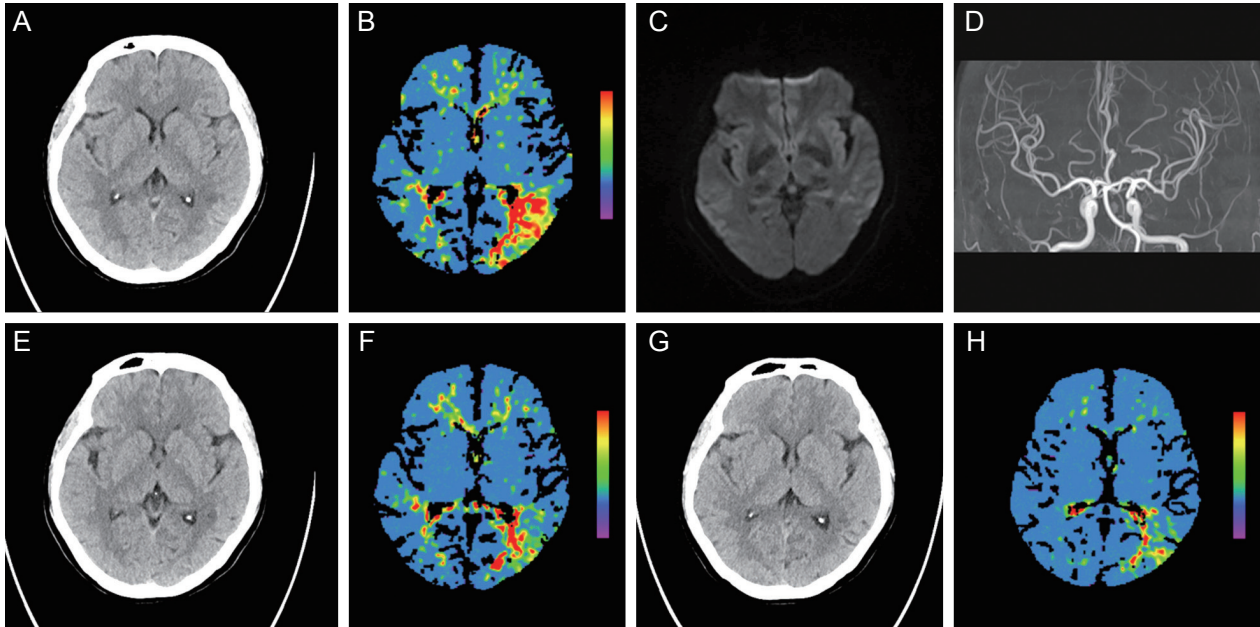


Figure 1. Initial brain CT and MR images (A-D) and second (E-F) perfusion CT performed 1 month after admission and third perfusion CT (G-H) performed 2 months after admission. Initial precontrast CT shows no definite abnormality (A). Decrease perfusion on left temporo-occipital areas on the MTT (B) maps. Brain Diffusion-weighted MRI performed 2 days after admission shows small and scattered lesion (C). There is no abnormality on magnetic resonance angiography (MRA) (D). Small cerebral infarcts were seen in left temporo-occipital areas in precontrast images (E, G). The lesion areas with delayed perfusion was decreased on follow-up MTT maps (F, H).

터 간헐적인 오른팔의 위약, 1달 전부터 시작된 언어장애가 1주 전부터 심해져서 내원하였다. 2달 전부터 1달에 한 두 번 오른팔에 힘이 약화되어 왼손으로 오른팔을 지탱하여 헤어 드라이기를 사용한 적 있었고 1달 전부터 말을 하려고 할 때 단어가 잘 생각나지 않고 말이 순조롭게 나오지 않았다. 1년 전 두통으로 시행한 뇌자기공명영상(MRI)은 이상이 없었고, 1달 전 정신건강의학과에서 적응장애로 진단하여 투약을 받았으나 효과가 없어서 자가 중단하였다고 하였다. 가족력에 특이 병력 없었다.

입원 후 초기 활력 징후는 혈압이 130/60 mmHg, 맥박 74회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.4℃였고 이학적 검사상 심잡음은 들리지 않았으며 간과 비장의 종대 및 말초 청색증은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사에서 명칭 실어증(anomic aphasia) 외에 사지 위약 등 다른 이상소견은 없었다. 혈색소 16.7 g/dL, 백혈구수 11,500/mm³, 헤마토크리트 50.7%, 혈소판 수 634,000/μL 이었고 ESR은 2 mm/hr이었다. 말초혈액도말 검사상 정상 적혈구, 정상 색소성 및 적혈구부동증(anisocytosis)이 있었고, 백혈구 수와 혈소판 수는 증가되어 있었다. 산소포화도와 백혈구 알칼리인산분해효소(leukocyte alkaline phosphatase)는 정상 이었고 혈청 적혈구 형성인자(erythropoietin)는 3.46 mIU/mL로 감소되어 있었다. 혈관염(vasculitis)에 관한 혈액 검사, 심전도 및 식도유입심장초음파 검사, 24시간 심전도감시 검사 및 다른 뇌졸중의 위험인자에 대한 검사는 정상이었다. 초기 비

조영 뇌전산화 단층촬영은 정상이었고 PCT의 cerebral blood flow (CBF), mean transit time (MTT), time to peak (TTP) 지도에서는 왼쪽 중뇌동맥 영역에서 관류 저하 소견을 보였다. 자기공명영상의 급성기 확산강조영상(diffusion weighted imaging, DWI)에서 왼쪽 뇌실 가쪽 뒤쪽 뿔(lateral ventricle posterior horn) 옆에 뚜렷한 고신호 강도의 병변이 관찰되었으며 자기공명혈관촬영은 정상소견이었다(Fig. 1A-D).

Korean-Boston Naming Test에서 Z score -4.53으로 저하되어 명칭 실어증 소견을 보였으며, Korean Western Aphasia Battery (WAB)에서 실어증 지수(aphasia quotient, AQ) 90.9, 언어지수(language quotient, LQ) 94.4점이었다. 항혈소판제를 투약하고 하루 2L 이상 수액을 공급하였고 2차례 사혈(phlebotomy) 후 헤마토크리트와 혈소판 수는 47.2%, 755,000/μL가 되었다. 실어증은 일부 호전되었으며 골수 검사 권유하였으나 외래에서 하기로 하고 aspirin 100 mg으로 퇴원하였다.

외래에서 시행한 골수 검사에서 세포 충실도는 70%-80%, 거핵세포의 증식, 적혈구계 및 골수계 세포가 증가된 범증식 소견이 있었고, 이형접합(heterozygous) Janus Kinase 2 (JAK2) V617F에 대한 검사에서 변이가 관찰되었고, 염색체는 46, XX로 진성적혈구증가증으로 확진하였다. 내원 30일째 헤마토크리트는 46.4%이나, 혈소판 수가 909,000/μL로 증가하였고, PCT에서 왼쪽 뇌실 가쪽 뒤쪽 뿔(lateral ventricle posterior horn) 옆에 작은 뇌경색병변이 관찰되었고 CBF, MTT, TTP

에서 관류 저하되었던 영역의 일부가 개선되었다(Fig 1E-F). Hydroxyurea 1500 mg를 추가하였고, 내원 60일째 헤마토크리트와 혈소판 수가 43.4%, 167,000/ μ L으로 정상화되었고, 추적 PCT의 저관류 영역도 이전에 비해 감소하였다(Fig. 1G-H). 환자의 실어증은 점진적 호전을 보였고, 두통은 사라졌으며 신경심리 검사 결과도 일부 개선되었다.

고 찰

본 증례는 혈색소증가가 있고(여성 16.5 g/dL 이상, 남성 18.5 g/dL 이상) 이형접합 JAK2V617F 돌연변이가 있어서 세계보건기구의 진성적혈구증가증 진단 기준에 해당하다.⁷

진성적혈구증가증에서 허혈성 뇌경색의 위험은 매년 3.4%~5%이며 경계구역뇌경색, 색전증에 의한 다발뇌피질경색, 미세한 관통동맥 폐색에 의한 열공경색 등 증례보고에 기반한 다양한 기전이 주장된다.⁸⁻¹⁰ 심장 자발에코대조(spontaneous echo contrast)와 관련된 심인성 색전에 의한다는 기전도 보고되었다.^{5,6} 본 증례는 허혈영역이 최종 뇌경색 영역보다 넓었고, 혈관성 폐색이나 협착이 동반되지 않아서 과응고 상태와 관련하여 혈액점성의 증가로 뇌허혈 병변이 발생한 것으로 추정된다.

진성적혈구증가증의 허혈성 합병증의 예방법으로 항혈소판제, 사혈술 및 혈액희석요법, hydroxyurea 등의 화학요법이 있으며, 사혈술에 따른 혈소판 증가의 위험이 있으며 화학요법은 종양 위험성이 증가하거나 기대 수명이 감소한다고 보고된다.^{2,3,11} 본 증례에서 hydroxyurea 사용 후 혈소판 수가 정상화되면서 PCT의 저관류가 추가적으로 개선되어서 헤마토크리트 외에 혈소판 수도 신경학적 증상 및 뇌관류에 영향을 준다고 추정된다.

국내의 진성적혈구증가증 환자에서 뇌경색은 수차례 보고되었으며 모두 발병 일주일 내에 내원하였고, 헤모글로빈 17.5~19.3 g/dL이고 헤마토크리트는 54%~66%였다.⁴⁻⁶ 본 환자는 내원 2달 전부터 간헐적으로 국소적인 신경학적 증상이 있었고 헤모글로빈 16.7 g/dL, 헤마토크리트는 50.7%로 혈액학적 이상이 심하지 않았다. 헤마토크리트 46%~52%에서도 뇌혈류 저하가 보고되고,¹² 혈액학적 이상이 심하지 않는 환자에서도 임상적 증상이 발생할 수 있다.

PCT는 조영제를 이용하여 CBV (cerebral blood volume), CBF, MTT, TTP 영상을 추출하여 뇌관류를 보여주며, 급성뇌경색에서 유용하게 사용된다.¹³ 특히 뇌허혈을 반영하는 MTT 혹은 TTP 영상이 저관류영역을 반영하고, 일정기준 이하로 저하된 CBV 병변영역(<2 mL/100 mg)이나 CBF (반대편에 비해 31%~40% 미만 혹은 2초 이상 지연)이 최종 뇌경색을 반영

한다고 보고되나 영상 획득 시간이나 기준치, 사후작업에 따라 영향을 받고 응급상황에서 시각적 평가가 어려운 한계가 있다.^{14,15} 따라서 MTT 혹은 TTP 영상의 저관류영역과 확산강조 자기공명영상 병변영역 차이의 의한 허혈성 반음영(ischemic penumbra) 판단이 임상적 유용성이 높다고 사료된다.¹³⁻¹⁵ 진성적혈구증가증과 연관된 뇌경색 환자에서 PCT의 소견에 대한 보고는 드물지만, 진성적혈구증가증에서 뇌혈류저하가 동반되고, 일과성 뇌허혈발작이 드물지 않으므로 가역적인 뇌허혈영역의 진단에 PCT가 도움이 될 수 있다.⁶⁻⁸

진성적혈구증가증을 동반한 환자는 보다 경미한 가역적 허혈증상이 오래 지속될 가능성이 있으며, 이에 대한 향후 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 경미한 혈액학적 이상이 동반된 진성적혈구증가증 환자에서도 뇌경색이 발생할 수 있으며 이런 경우 PCT가 진단 및 치료 판정에 도움이 되고 적절한 치료에 의해 혈류 역학이 정상화가 되는 것이 뇌허혈 증상 개선에 중요하다.

REFERENCES

1. Matijevic N, Wu KK. Hypercoagulable states and strokes. *Current Atheroscler Report* 2006;8:324-9.
2. Gruppo Italiano Studio Policitemica. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med* 1995;125:656-64.
3. Hart RG, Kanter MC. Hematological disorders and ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1111-21.
4. Ryo CK, Suh BO, Min HK, Hu IM. A case of polycythemia. *Korean J Med* 1964;7:51-5.
5. Oh HS, Ahn MJ, Kim HT, Lee OS. A case of cerebral infarction with polycythemia vera. *Korean J Med* 2002;62:482-3.
6. Jo KD, Kim HG, Yim SB, No YJ, Oh HS. Acute cerebral infarction associated with polycythemia vera. *J Korean Neurol Assoc* 2009;27:76-8.
7. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:285-93.
8. Koennecke HC, Bernarding J. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in two patients with polycythemia rubra vera and early ischemic stroke. *Eur J Neurol* 2001;8:273-7.
9. Yazdi R, Cote C. Watershed infarction in a case of polycythemia vera. *Clin Nucl Med* 1986;11:665-6.
10. Pearce JM, Chandrasekera CP, Ladusans EJ. Lacunar infarcts in polycythemia with raised packed cell Volumes. *Br Med J* 1983;287:935-6.
11. Richard MZ, Richard AR. Acute embolic cerebral ischemia as an initial presentation of polycythemia vera: a case report. *J Med Case Reps* 2013;7:131.
12. Thomas DJ, du Boulay GH, Marshall J, Pearson TC, Ross Russell RW, Symon L, et al. Cerebral blood flow in polycythemia. *Lancet* 1977;2:161-3.

13. Kim JT, Shin DS, Nam TS, Jung ES, Choi SM, Son EJ, et al. Clinical usefulness of perfusion CT in acute ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:585-91.
14. Wintermark M, Flanders AE, Velthuis B, Meuli R, Leeuwen M, Goldsher D, et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke. *Stroke* 2006;37:979-85.
15. Bivard A, Spratt N, Levi C, Parsons M. Perfusion computer tomography: imaging and clinical validation in acute ischaemic stroke. *Brain* 2011;134:3408-16.