

코로나19 백신 접종 후 발생한 혈소판감소증이 동반되지 않은 뇌정맥혈전증 1예

황정수 손종희 이상화 이은규 전원석 김예림^a

한림대학교 의과대학 춘천성심병원 신경과, 한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과^a

Cerebral Venous Thrombosis without Thrombocytopenia after COVID-19 Vaccination

Jeongsu Hwang, MD, Jong-Hee Sohn, MD, Sang-Hwa Lee, MD, Eungue Lee, MD, Wonseok Jeon, MD, Yerim Kim, MD^a

*Department of Neurology, Chuncheon Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea
Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea^a*

Cerebral venous thrombosis (CVT) is a rare form of cerebrovascular attack and its predisposing factors commonly co-exist. In the coronavirus disease 2019 (COVID-19) era, various side effects of COVID-19 vaccine have been reported, and CVT is one of the well-known types. It is usually explained as prothrombotic immune thrombocytopenia by an antibody binding to platelet factor 4 receptor. However, some cases are irrelevant to thrombocytopenia and calls for a new explanation. Here we report a case of CVT without thrombocytopenia after COVID-19 vaccination.

J Korean Neurol Assoc 40(2):160-163, 2022

Key Words: COVID-19 vaccines, Intracranial thrombosis, Thrombocytopenia

뇌정맥혈전증은 두개 내 존재하는 뇌정맥 및 뇌정맥굴에 생기는 혈전으로, 혈전 자체에 의한 피질정맥경색(cortical venous infarction)과 두개내압상승(increased intracranial hypertension)에 의하여 각종 신경학적 증상이 발생할 수 있다. 혈전을 유발하는 각종 기전들이 뇌정맥혈전증을 유발할 수 있으며 대표적으로 유전질환, 자가면역질환, 감염, 종양, 혈액학적 이상, 임신, 약제 등이 이에 해당한다.¹ 그러나 최근 코로나19 백신 접종이 진행되면서 접종 이후 혈소판감소증을 동반한 뇌정맥혈전증 증례가 전 세계적으로 보고되고 있으며, 이에 대한 가장 잘 알려진 기전으로는 헤파린 유도 혈소판감소증(heparin-induced thrombocytopenia)과 같은 혈소판인자4 (platelet factor 4)에 대한 항체의 작용이 있다.² 그러나 최

근 인도에서 COVISHIELD 백신(ChAdOx1 nCoV-19 vaccine) 접종 이후 혈소판감소증이 동반되지 않은 뇌정맥혈전증이 발생한 증례 1예가 보고된 적 있으나 기타 백신에서 유사한 증례는 보고되지 않았다.³ 본 증례에서는 혈전증의 선행 요인이 없던 젊은 남성에서 코로나19 백신 투여 이후 혈소판감소증 없이 발생한 뇌정맥혈전증을 보고하고자 한다.

증례

28세 기저질환이 없는 남자가 일하던 중 발생한 경련을 주소로 내원하였다. 기저질환은 없었으며 전신 강직 간대 발작의 형태로 좌측 안구 편위가 동반되었다. 내원 직후 시행한 뇌파검사에서는 이상 소견은 보이지 않고 있었으나, 뇌 전산화단층촬영(computed tomography)에서는 우측 전두엽 피질하 영역에 뇌내출혈이 확인되었으며 출혈 주변 대뇌표재정맥의 감쇠(attenuation)가 동반되어 정맥혈전증의 가능성을 시사하였다(Fig. 1-A, B). 추가적으로 시행한 뇌 자기공명영상 및 자기공명정맥조영(magnetic resonance venography)에서 직정맥동(straight sinus)의 정맥혈전증이 진단되었

Received December 7, 2021 Revised January 20, 2022

Accepted January 20, 2022

Address for correspondence: Yerim Kim, MD

Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2152-1427 Fax: +82-2-488-0114

E-mail: brainyrk@gmail.com

다(Fig. 1D-F). 뇌혈관조영술에서는 추가적으로 우측 중대뇌동맥에서 이어지는 피질하정맥 영역의 혈류정체를 확인하였다(Fig. 2). 혈액응고관련검사에서는 프로트롬빈시간(prothrombin time) 12.2초, 국제표준화비율(international normalized ratio) 1.12, 활성화부분

트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time) 27.3초로 정상 범주에 있었으며 혈소판 281,000 cells/ μ L로 확인되어 혈소판 감소증은 보이지 않고 있었다. D이합체(D-dimer) 역시 223 ng/mL로 정상 수치로 확인되었다. 항핵항체(antinuclear antibodies), 류

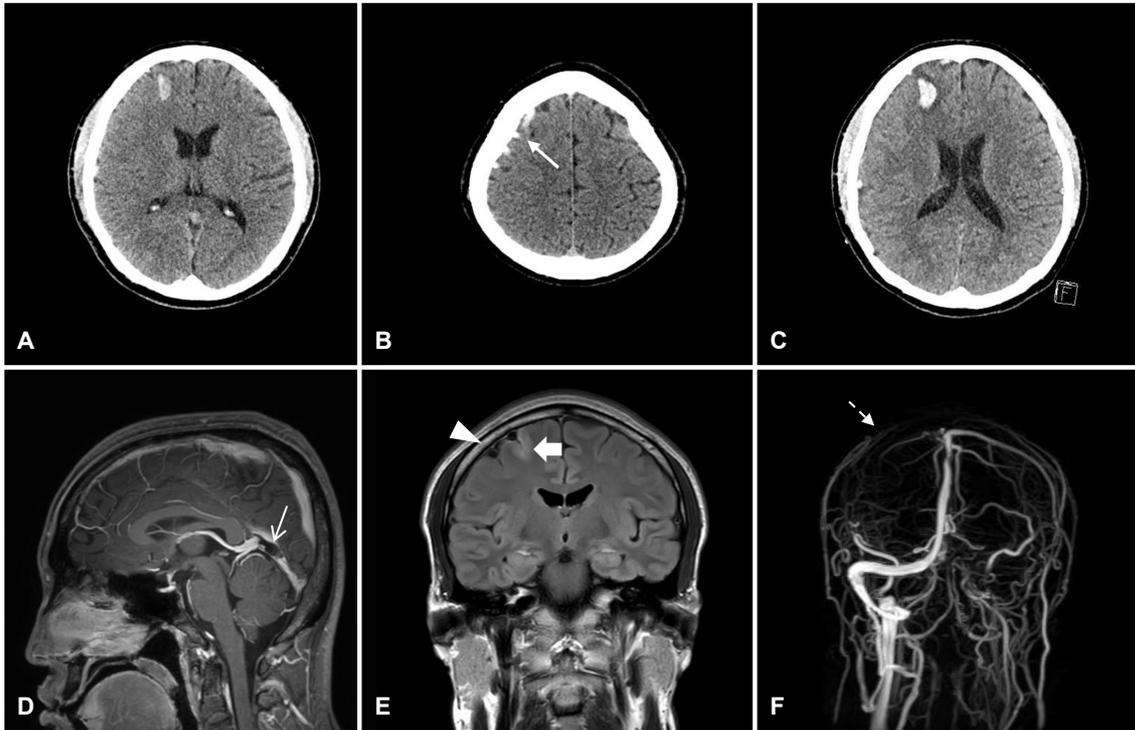


Figure 1. Initial brain computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging. (A) Focal intracerebral hemorrhage (ICH) is found in right frontal subcortex. (B) Multiple high attenuation in the area of superficial cortical veins (arrow) suggest superficial cortical vein thrombosis. (C) Follow up CT showed increased amount of ICH. (D) Contrast enhanced T1 weighted image revealed signal void in straight sinus (thin arrow). (E) In fluid attenuated inversion recovery image, high signal intensity lesion (thick arrow) and engorged right superficial cortical vein (arrowhead) are observed in right frontal cortex. These findings imply the presence of cerebral venous thrombosis. (F) In magnetic resonance venogram, nonvisualized right superficial cortical veins are shown (dotted arrow).

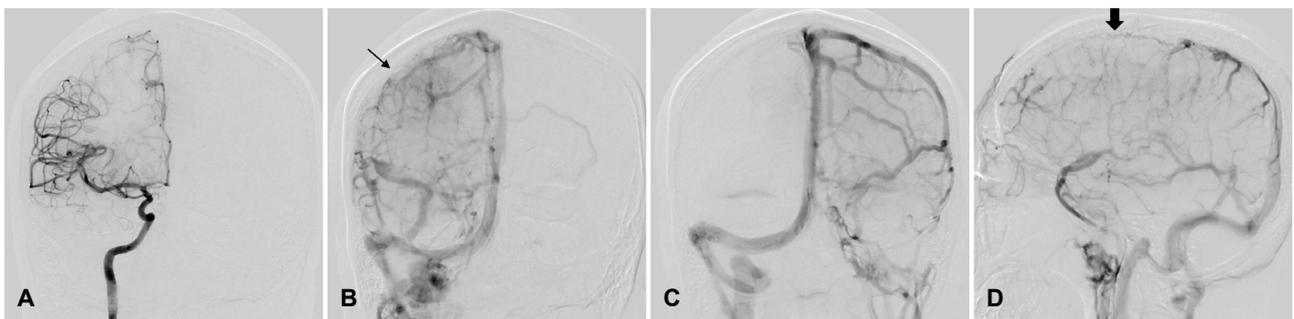


Figure 2. Transfemoral cerebral angiography. (A) No abnormal flow in the arterial phase. (B, C) Stasis of flow in superficial cortical vessels (arrow) from right middle cerebral artery in the venous phase. There is no flow stasis on the contralateral side. (D) No visible superior sagittal sinus (thick arrow).

마티스인자(rheumatoid factor), 항카디오리핀항체(anti-cardiolipin antibody), anti beta 2 glycoprotein 1항체, 항호중구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibodies), 혈청보체(complement 3, 4) 등 자가면역질환 관련한 항체검사에서도 모두 음성으로 확인되었으며 자가면역질환 관련한 증상은 호소하지 않고 있었다.

기저질환 및 혈액학적 검사에서 뇌정맥혈전증을 일으킬 만한 요인이 없는 상태에서 추가적인 병력청취를 시행하였으며, 코로나19 백신 2차 접종(AstraZeneca, ChAdOx1 nCoV-19)을 11일 전 받은 것이 확인되었다. 1차 접종은 3개월 전 시행하였으며 당시에는 별다른 부작용을 호소하지 않았다. 이에 대하여 당시 코로나19 백신 접종 이후 발생한 뇌정맥혈전증을 고려하였다. 또한 본 환자와 같은 상황에서 혈소판감소증 없이 백신유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증(vaccine induced prothrombotic immune thrombocytopenia, VIPIT)에서 확인되는 혈소판인자4항체(platelet factor 4 antibody, anti-PF4)가 양성으로 확인되는 경우가 있어 이에 대한 검사를 계획하였다. 하지만 현행 진료지침상 혈소판인자4항체검사는 VIPIT의 심사례(VIPIT suspected case)인 혈소판 수 150,000 cells/ μ L 이하인 경우에 시행하도록 규정하고 있어 본 환자에게는 시행할 수 없었다.⁴

입원 초기 우측 전두엽 뇌내출혈의 양이 증가하고 있어 뇌정맥혈전증에 대한 치료는 바로 시행할 수 없었으며, 뇌내출혈로 인한 경련 재발 가능성을 고려하여 레비티라세탐(levetiracetam)을 우선적으로 투여하였다. 내원 2일차 시행한 뇌 전산화단층촬영에서는 뇌내출혈이 증가하는 양상으로 확인되어(Fig. 1-C) hemocoagulase(botropase)를 우선 투여하였으나, 이후의 추적검사서 뇌내출혈이 호전되고 있음을 확인 후 hemocoagulase는 중단하였다. VIPIT에 합당한 혈액학적 소견을 보이지는 않았으나 혈소판인자4항체 유무를 확인하지 못한 상태에서 저분자량헤파린 치료가 뇌정맥혈전증을 오히려 악화시킬 우려가 있을 것으로 판단되어, 우선적으로 항혈소판제(아스피린, 클로피도그렐) 사용을 시작하였다. 치료 이후 경련 재발 및 기타 신경학적 증상의 재발은 보이지 않았으며, 1개월 뒤 재시행한 혈액검사에서도 여전히 혈소판은 258,000/ μ L로 감소하지 않았음을 확인하였고, 더불어 뇌 자기공명영상에서 출혈의 호전 및 지속적인 뇌정맥혈전을 확인하여 외과적으로 약제를 변경하였다.

고 찰

뇌정맥혈전증은 체내 생성된 혈전으로 인한 뇌정맥동 및 뇌피질 정맥의 폐쇄를 지칭하며 이로 인하여 혈전증이 발생한 정맥의 종류에 따라 두통부터 경련, 뇌신경마비 및 편마비, 시야이상 등의

각종 신경학적 증상을 유발하는 것으로 알려져 있다.⁵ 일반적인 뇌정맥혈전증의 경우 대다수의 경우에서 선행요인을 동반하며 2004년도 보고에서는 87.5%의 환자에서 선행요인이 있는 것으로 확인된 바 있고, 혈액응고장애와 관련한 유전질환, 자가면역질환, 감염, 종양, 기타 혈액학적 이상, 임신, 약제 등이 대표적인 인자로 알려져 있다.^{1,6} 이전까지의 연구에서 뇌정맥혈전증과 백신 접종의 연관성은 증명된 바 없었으나, 최근 코로나19 백신 접종 이후 발생한 뇌정맥혈전증에 대하여 미국 12건, 영국 95건, 독일 45건의 증례가 보고되어 기타 백신과는 달리 뇌정맥혈전증과의 직접적인 연관성을 보였다.^{7,9} 현재는 이를 혈소판인자4항체에 의한 과응고상태(hypercoagulable state)로 설명하고 있으며 대다수의 코로나19 백신 접종과 관련한 뇌정맥혈전증에서 혈소판제4인자항체가 검출되고 있다. 이 이전에 따라 체내에서는 혈소판감소증이 유발되므로 이를 백신유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증으로 명명하였으며, 한국 질병관리청에서 책정한 진료지침에서는 백신유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증의 의심 사례(suspected case)를 접종 4-28일 이내 새로 발생한 두통, 국소 신경학적 증상, 발작, 시야 흐림 등의 관련한 임상 증상과 더불어 혈소판 수치 $150 \times 10^9/L$ 미만으로 정의하고 있다.⁴ 또한 위 기준을 만족하는 환자에서 혈소판인자4항체에 대한 검사를 시행하도록 권고하고 있다.

대다수의 관련 보고에서 혈소판감소증이 동반되었으나 백신 접종률이 증가함에 따라 본 증례와 같이 혈소판감소증이 동반되지 않은 증례도 발견되고 있다. 인도에서는 기저질환 없는 50대 남성이 COVISHIELD 백신(ChAdOx1 nCoV-19 vaccine) 접종 이후 뇌정맥혈전증이 발생한 사례가 보고된 바 있으며 혈소판제4인자검사 결과 음성으로 확인되어 기존 증례들과는 다른 양상을 보였다.³ 또한 영국에서 시행한 다기관 연구에서는 코로나19 백신 투여 이후 발생한 뇌정맥혈전증 환자(95명) 중 26% (25명)에게서 혈소판감소증이 동반되지 않았다.⁷ 이런 혈소판감소증이 동반되지 않은 환자 중에서도 13%의 환자에서서는 항체가 양성으로 확인되어 혈소판감소증이 없더라도 항체검사를 시행할 필요성이 있음을 시사하였다. 이들은 VIPIT와 비교하였을 때, 대다수가 두개내정맥의 혈전에 국한되는 경향을 보여 4%의 환자에서만 폐색전증과 문맥혈전증이 동반되었으며, 사망률 역시 VIPIT에 비하여 낮은 경향을 보였다.⁷

현재까지의 보고에서는 투여한 백신의 종류 및 접종 차수 등의 다양한 변수에 의하여 발병률이 상이한 차이를 보였다. 독일의 경우 4.8%의 환자에서 2차 접종 이후에 뇌정맥혈전증이 발생하였으며 모두 BNT162b2 백신(Pfizer) 접종 이후 발생하였다.⁹ BNT162b2 백신 접종 환자군 중 33%가 2차 접종 이후 발생하였으나 ChAdOx1

백신(AstraZeneca)의 경우 모두 1차 접종 이후 뇌정맥혈전증이 발생하였으며 mRNA-1273 백신(Moderna)의 경우 뇌정맥혈전증이 발생한 증례 자체가 보고되지 않았다. 영국 보고에서도 ChAdOx1 백신(AstraZeneca)은 모두 1차 접종 이후 뇌정맥혈전증을 유발하였으며, BNT162b2 백신(Pfizer)은 총 4건 중 1건에서 2차 접종 이후 발생하였다.⁷ 또한 모든 VIPIT를 유발한 백신은 ChAdOx1 백신(AstraZeneca)이며 BNT162b2 백신(Pfizer)의 경우 모두 혈소판감소증을 동반하지 않은 형태(비VIPIT)로 확인되었다. 본 증례는 ChAdOx1 백신 2차 접종 이후 발생한 비VIPIT로, 이와 같은 증례는 현재까지의 보고가 없어 매우 드문 형태다.

저자들은 본 증례를 통하여 일반적으로 알려진 코로나19 백신 접종 이후 발생한 뇌정맥혈전증과는 다른 양상에 대하여 보고하였다. 현재 질병관리청에서 제시한 코로나19 백신 관련 뇌정맥혈전증은 백신유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증을 기준으로 하고 있어 본 증례와 같은 경우에는 적용할 수 없는 실정이다. 현재 우리나라의 코로나19 예방 접종 이후 백신유도 혈전호발성 면역 혈소판감소증은 단 1건이 인정되었으나, 영국의 보고에서는 뇌정맥혈전증 환자 중 25%는 혈소판감소증이 없고, 이런 환자에서도 13%는 PF4 양성이므로 진료지침에 따르게 되면 많은 환자를 놓칠 가능성이 높다.¹⁰ 또한 본 증례를 통하여 저자들은 다른 위험인자가 발견되지 않은 환자에서 뇌정맥혈전증을 시사하는 임상 및 영상학적 소견이 발견되었을 때 혈소판감소증의 여부와는 관계없이 코로나19 백신에 의한 가능성을 염두에 두어야함을 강조하고자 한다.

REFERENCES

1. Filippidis A, Kapsalaki E, Patramani G, Fountas KN. Cerebral venous sinus thrombosis: review of the demographics, pathophysiology, current diagnosis, and treatment. *Neurosurg Focus* 2009;27:E3.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-2101.
3. Dutta A, Ghosh R, Bhattacharya D, Bhat S, Ray A, Pandit A, et al. Anti-PF4 antibody negative cerebral venous sinus thrombosis without thrombocytopenia following immunization with COVID-19 vaccine in an elderly non-comorbid Indian male, managed with conventional heparin-warfarin based anticoagulation. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15:102184.
4. 코로나19 예방접종 대응 추진단. 코로나19 예방접종 후 발생한 혈소판 감소성 혈전증 관련 안내서 - 의료인 용 -. [online] [updated 2021 May 31; cited 2021 Jul 13]. Available from: URL: <http://ncov.mohw.go.kr/shBoardView.do?brdId=2&brdGubun=24&ncvContSeq=5470>.
5. Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol* 2020;20:356-367.
6. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Stroke* 2004;35:664-670.
7. Perry RJ, Tamborska A, Singh B, Craven B, Marigold R, Arthur-Farraj P, et al. Cerebral venous thrombosis after vaccination against COVID-19 in the UK: a multicentre cohort study. *Lancet* 2021;398:1147-1156.
8. See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, et al. US Case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA* 2021; 325:2448-2456.
9. Schulz JB, Berlit P, Diener HC, Gerloff C, Greinacher A, Klein C, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Ann Neurol* 2021;90:627-639.
10. 코로나19 예방접종 관련 혈액응고자문단. 희귀 혈전증에 대한 아스트라제네카 코로나19 백신 접종의 이득과 위험 비교. *주간건강과 질병* 2021;14:988-996.