

급성허혈뇌졸중 이후 발생한 뇌내출혈이 동반된 카다실

김태영 구본국 한만경 신동진

가천대 길병원 신경과

CADASIL with Intracerebral Hemorrhage after Acute Ischemic Stroke

Tae Young Kim, MD, Bon Gook Koo, MD, Man Gyeong Han, MD, Dong Jin Shin, MD

Department of Neurology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

J Korean Neurol Assoc 40(4):370-372, 2022

Key Words: CADASIL, Acute ischemic stroke, Intracranial hemorrhage

카다실(cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)은 상염색체 우성의 유전질환으로, NOTCH3 유전자의 변이에 의해서 발생하는 대뇌의 소혈관질환이다.¹ 주요 임상 증상으로는 반복적인 허혈뇌졸중, 편두통, 인지기능장애, 기분장애 등이 있다.² 뇌내출혈은 드물지 않게 보고되고 있으며 발생하는 경우에 환자의 예후가 나쁠 수 있어 주의해야 한다.³ 카다실 환자에서 급성허혈뇌졸중의 치료는 뇌졸중 진료지침에 따라 치료하는 것으로 알려져 있다.⁴ 저자들은 카다실 환자에서 급성허혈뇌졸중 이후에 단시일 내에 뇌 내출혈이 발생한 증례를 통해 카다실의 항혈전제 치료 방법에 대해서 재고하고자 이를 보고한다.

증 례

58세 남자가 내원 1일 전부터 발생한 우측 상지마비로 왔다. 환자는 평소 복용하는 약물은 없었고 고혈압, 당뇨병, 편두통 등의 과거력은 없었다. 흡연력은 없었으며 1주일에 2-3회, 한 번에 소주 1병 정도의 음주력이 있었다. 가족력으로 친모와 형이 허혈뇌졸중 과거력이 있었다. 내원시 혈압은 125/90 mmHg, 맥박 66회였으며, 심전도는 정상동 리듬이었다. 신경계진찰에서 의식은 명료하였고

뇌 신경검사와 감각기능 및 소뇌기능은 모두 정상이었으나, 우측 상지 마비(Medical Research Council [MRC] 4등급)가 확인되었고 NIH 뇌졸중척도는 1점이었다.

입원 당시 시행한 혈액검사는 모두 정상이었다. 뇌 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)에서 급성 뇌출혈은 관찰되지 않았다. 뇌 자기공명확산강조영상(diffusion weighted image)에서 좌측 대뇌부챗살에 급성 열공뇌경색이 관찰되었다(Fig. A). 액체감쇠 역전회복영상(fluid attenuated inversion recovery)에서는 양측 뇌실 주변부(periventricular area)와 바깥 섬유막(external capsule)에 Fazekas 척도 3점의 심한 백질 변화와 다발성의 열공경색이 관찰되었다(Fig. B, C). 자화율강조자기공명영상(susceptibility weighted image)에서 양측 교뇌(pons), 소뇌(cerebellum), 기저핵(basal ganglia), 시상(thalamus)에 다수의 대뇌미세출혈(cerebral microbleeds)이 관찰되었다(Fig. D, E). 뇌 자기공명혈관조영(magnetic resonance angiography)에서는 대혈관의 협착 또는 폐색을 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. Magnetic resonance imaging에서 관찰되는 특징적 소견을 고려할 때, 카다실이 의심되어 NOTCH3 유전자검사를 시행하였다. 뇌경색 재발 가능성을 고려해 NOTCH3 유전자검사 결과가 나올 때까지 급성뇌경색에 준해 항혈소판제 병합 요법(아스피린 100 mg, 1일 1회, 클로피도그렐 75 mg, 1일 1회)을 투약을 시작했다.

입원 7일 차에 갑자기 좌측 상지마비(MRC 4등급)가 발생하였고 의식 수준은 기면(drowsy) 상태로 떨어졌다. 활력징후는 혈압은 128/80 mmHg, 맥박 57회였다. 뇌 CT를 촬영하였고 우측 시상에서 뇌내출혈 및 우측 뇌실내출혈 소견이 보였다(Fig. F). 항혈소판제 병합 요법은 중단하였고 입원 8일 차부터 환자의 의식은

Received June 14, 2022 Revised September 20, 2022
Accepted September 20, 2022

Address for correspondence: Dong Jin Shin, MD
Department of Neurology, Gachon University Gil Medical Center, 783
Namdong-daero, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel: +82-32-460-3346 Fax: +82-32-460-3344
E-mail: djshin@gilhospital.com

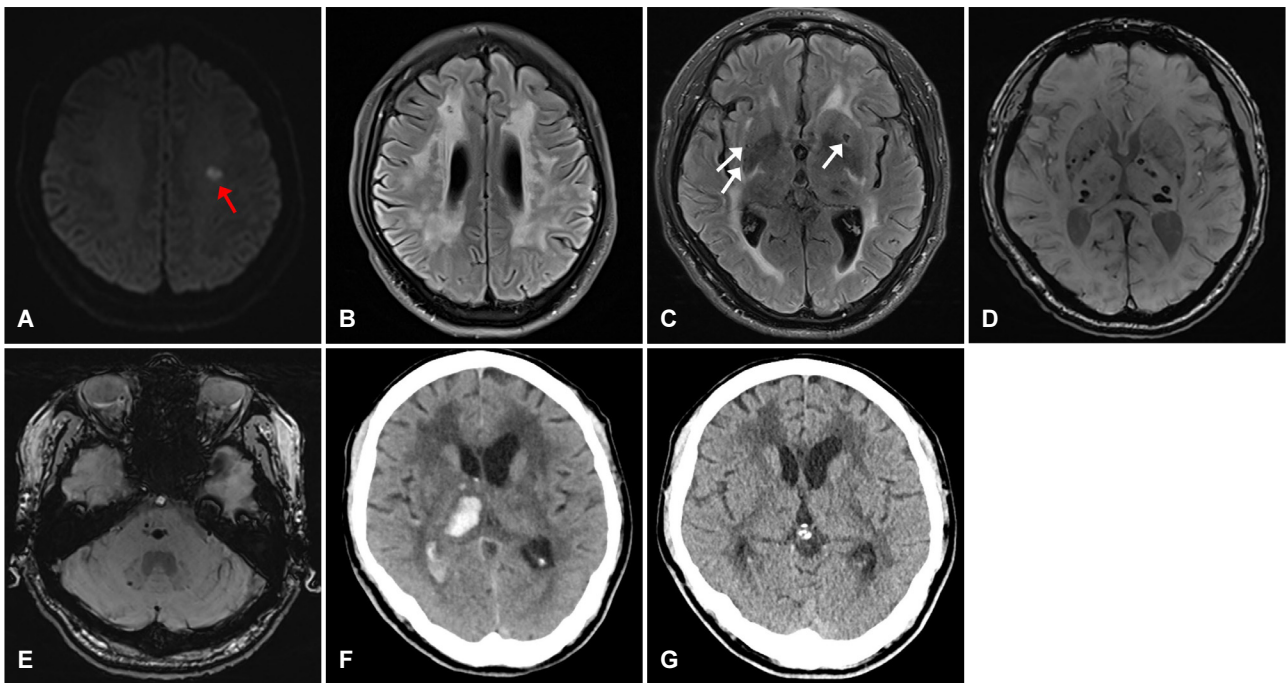


Figure. Brain magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) findings. (A) Initial DWI shows acute infarction in the left corona radiata (red arrow). (B, C) FLAIR image shows multiple hyperintensity lesions in the periventricular white matter, basal ganglia, external capsule and multiple lacunar infarcts (white arrows). (D, E) Brain SWI MRI sequence demonstrates multiple cerebral microbleeds in both side of pons, cerebellums, basal ganglia, thalamus, cerebral hemispheres. (F) Brain CT shows intracranial hemorrhage in the right thalamus, extending into the ventricles. (G) Follow up brain CT done 2 months after discharge reveals the resolution of the hemorrhage. DWI; diffusion weighted image, FLAIR; fluid attenuated inversion recovery, SWI; susceptibility weighted image.

다시 명료해지고 좌측 상하지 마비도 회복되는 양상이었다. 입원 14일 차에 NOTCH3 유전자검사 결과에서 exon 3의 224번째 염기 서열에서 구아닌(guanine)이 시토신(cytosine)으로 치환되어, 아미노산 아르지닌(arginine)이 프롤린(proline)으로 바뀌는 돌연변이(c.224G>C, p.Arg75Pro)가 확인되었다. 뇌내출혈이 발생하고 2주 뒤에 시행한 뇌 CT에서 출혈이 감소하는 소견이 보였다. 입원 1달 후에 시행한 한국판간이정신상태검사(Korean mini-mental state exam)는 24/30점이었다. 퇴원하고 2달 뒤에 외래에서 시행한 뇌 CT에서 출혈 소견은 보이지 않아(Fig. G) 단일 항혈소판제(아스피린 100 mg, 1일 1회) 투약을 재시작하였고 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

카다실은 대뇌의 비아밀로이드성 소혈관질환으로, 주요 임상 증상은 조짐 편두통(20-40%), 허혈뇌졸중(60-85%), 기분장애(20%), 인지기능저하(75%), 뇌전증발작(5-10%) 등이 있고⁴ 뇌내출혈과 허혈뇌졸중이 동반된 경우는 드물다.² 허혈뇌졸중은 주로 피질하

에서 발병하고 그중 67%의 환자에서 열공경색증후군을 보인다. 대부분의 환자는 2-5번의 재발허혈뇌졸중이 몇 년에 걸쳐서 발병한다.²

카다실 환자의 뇌내출혈의 빈도는 17%로 주로 시상과 엽성 출혈 형태로 일어난다.^{3,5} 뇌내출혈의 경향에 영향을 주는 인자 중 고혈압과 대뇌미세출혈의 개수 및 위치가 중요한 것으로 알려져 있다.⁵ 특히 뇌줄기에 위치하거나 대뇌미세출혈 개수가 9-11개 이상일 때 뇌내출혈 위험성이 높아진다.^{3,5} 카다실 환자에서 허혈뇌졸중의 치료 방법은 정확히 정립되어 있지 않으나, 뇌내출혈의 위험성을 평가하고 항혈전제 요법에 대해 신중히 고려해야 한다. 고혈압과 당뇨병 등의 혈관위험인자를 조절하는 것이 가장 중요하고⁴ 급성기에 혈압 조절이 되지 않는 경우나 항응고제 사용은 뇌내출혈의 위험성을 높여 주의를 요한다.^{3,4}

Clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events (CHANCE)와 Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) 연구 결과를 기반으로 American Heart Association/American Stroke Association,

진료지침에서는 NIH 뇌졸중척도 3점 이하의 경미한 허혈뇌졸중 환자에게 3개월간의 아스피린과 클로피도그렐 병합 요법 사용을 권고하고 있다.⁶ 본 증례는 카다실 환자로 허혈뇌졸중 재발 가능성이 크기 때문에 권고안대로 항혈소판제 병합 요법을 사용한 뒤 뇌내출혈이 발생하였다. 자화율강조영상에서 양측 교뇌와 시상에서 대뇌미세출혈이 보였고 9개 이상이 보여 뇌내출혈의 위험성이 높은 경우였고, 본 증례를 통해 다발성 대뇌미세출혈이 동반된 소혈관 뇌경색 환자에서는 항혈소판제 병합 요법의 사용은 주의가 필요함을 알 수 있다. 또한 카다실 환자에서 아스피린을 단독 사용한 뒤 뇌내출혈 발생을 보고한 증례도 있기 때문에 아스피린 단독 사용이 적절한지도 아직 확실하지 않다.⁷

본 증례에서 발생한 뇌내출혈이 카다실의 병리적인 발병 경과인지 항혈소판 병합 요법에 의한 것인지는 알 수 없지만, 뇌내출혈의 발생 위험성을 주의해야 한다. 급성허혈뇌졸중이 발병했음에도 대뇌미세출혈이 다수 발견된 카다실 환자일 경우, 뇌졸중 진료지침에 따른 항혈소판 병합 요법을 사용하기보다 항혈소판 단독 요법을 사용하는 등의 항혈전제 선택에 주의가 필요할 것으로 사료되어 본 증례를 보고한다.

REFERENCES

1. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-710.
2. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8:643-653.
3. Lee JS, Ko K, Oh JH, Park JH, Lee HK, Florioli D, et al. Cerebral microbleeds, hypertension, and intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Front Neurol* 2017;8:203.
4. Hack RJ, Rutten J, Lesnik Oberstein SAJ. CADASIL. GeneReviews®. [online] 2000 Mar 15 [cited 2019 Mar 14]. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1500/>.
5. Liao YC, Hu YC, Chung CP, Wang YF, Guo YC, Tsai YS, et al. Intracerebral hemorrhage in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: prevalence, clinical and neuroimaging features and risk factors. *Stroke* 2021;52:985-993.
6. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021; 52:e364-e467.
7. Oh JH, Lee JS, Kang SY, Kang JH, Choi JC. Aspirin-associated intracerebral hemorrhage in a patient with CADASIL. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:384-386.