

저혈소판증을 동반한 급성 대뇌경색을 보인 원발성 쇼그렌 증후군 1례

최판규, 강현구*

조선대학교의과대학 신경과학 교실

Acute cerebral infarction associated with thrombocytopenia in primary Sjogren's syndrome : A Case Report

Pahn Kyu Choi, Hyun Goo Kang*

Department of Neurology, Chosun University School of Medicine

요 약 쇼그렌 증후군은 입안 건조와 호중성백혈구 감소증을 주로 보이는 자가면역질환이다. 일반적으로 쇼그렌 증후군은 중추신경계를 잘 침범하지 않는 것으로 알려져 있다. 하지만 드물게, 쇼그렌 증후군에서 미세혈관병성 변성이 생기고, 이로 인해 소혈관에 영향을 미치기도 한다. 34세의 여자 환자가 왼쪽 위사분맹 및 왼쪽 팔다리의 저린 증상이 있어 내원하였다. 뇌자기공명영상에서 오른쪽 후대뇌동맥 영역의 급성 뇌경색 소견이 확인되었다. 혈액학적 검사는 항핵항체 (FANA2+) 및 항DNA항체 (anti-SS-A (RO)) 양성이었다. 그리고 침샘 섬광촬영술에서 타액 분비량이 현저히 저하되었다. 따라서 환자는 쇼그렌 증후군으로 진단할 수 있었다. 본 환자의 경우처럼 쇼그렌 증후군에서 대혈관을 침범하는 것은 매우 드문 일이다. 또한 쇼그렌 증후군 환자가 저혈소판증을 보였을 경우, 항혈소판 제제를 쓰는 것이 어려울 수 있다. 이 연구는 대혈관 침범 및 저혈소판증을 보인 쇼그렌 증후군 환자에서 항혈소판 제제 및 하이드록시클로로퀸을 통한 성공적인 치료와, 이와 관련된 임상 양상 및 병태생리를 보고한 사례연구이다.

Abstract Sjogren's syndrome is an autoimmune disease characterized by dry mouth and neutropenia. Although it does not commonly involve the central nervous system, Sjogren's syndrome sometimes affects small vessels through microangiopathic alterations. A 34-year-old woman was hospitalized for left upper quadrant anopia and a tingling sensation in the left hemibody. Brain magnetic resonance imaging revealed acute infarction in the right posterior cerebral artery territory. In laboratory tests, antinuclear (FANA2+) and anti-DNA antibodies (anti-SS-A (Ro)) were detected. Salivary gland scintigraphy revealed moderately decreased excretion of saliva. Based on these findings, we concluded she had Sjogren's syndrome. As in this patient, large vessel involvement in Sjogren's syndrome is far less common. Furthermore, it is difficult to administer antiplatelet drugs to patients with thrombocytopenia in Sjogren's syndrome. This is a case of the patient with Sjogren's syndrome that involved thrombocytopenia and large vessel invasion who was treated with antiplatelet drugs and hydroxychloroquine.

Keywords : Autoimmune disease; Neutropenia; Sjogren's syndrome; Stroke; Thrombocytopenia

1. 서론

원발성 쇼그렌 증후군은 외비비샘의 림프구(lymphocyte)를 부분적 혹은 전체적으로 침범하는 만성 진행성 자가

면역 질환(autoimmune disease)으로, 쇼그렌 증후군에서 보이는 주된 임상 양상은 안구건조증과 구강건조증이다 [1]. 유병률은 2.0%로 알려져 있으며 주로 중년 여성에게 많다[2]. 쇼그렌 증후군이 신경계에 발생할 경우 주로

*Corresponding Author : Hyun Goo Kang (Chosun Univ.)

Tel: +82-62-220-3182 email: narool2@chosun.ac.kr

Received May 8, 2017

Revised (1st May 29, 2017, 2nd June 7, 2017)

Accepted July 7, 2017

Published July 31, 2017

말초신경계를 침범하며, 중추신경계의 침범은 드물다고 알려져 있으며, 침범하는 경우에는 주로 소혈관에 영향을 준다[2]. 쇼그렌 증후군에서 주로 소혈관의 염증으로 인해 허혈성 및 출혈성 뇌졸중이 발생할 수 있다는 보고가 최근에 보고되고 있지만[3], 대혈관의 손상으로 인한 뇌졸중에 대한 보고는 국내에는 없었고 국외에서도 몇몇의 증례 보고만 있다[4-6]. 원발성 쇼그렌 증후군의 혈액학적 검사 소견은 주로 빈혈, 호중성백혈구 감소증, 저혈소판증이다[3]. 쇼그렌 증후군에서 저혈소판증 5~7%, 호중성백혈구 감소증 10%를 보인다는 보고가 있다[4].

저자들은 저혈소판증을 동반한 쇼그렌 증후군 환자가 대혈관의 폐색으로 인한 급성 대뇌경색으로 내원하여 항혈소판 제제 및 하이드록시클로로퀸으로 성공적 치료를 보인 1례가 있어 이를 보고한다.

2. 증례

34세의 오른손잡이 여자가 내원 12시간 전부터 시작된 원위사분맹 및 왼쪽 팔다리의 저린감을 주소로 내원하였다. 과거력상 약 복용력이나 뇌경색의 위험요인은 없었다. 내원시 체온은 37.2도였다. 뇌자기공명혈관영상에서 우측 해마(hippocampus), 시상(thalamus) 및 후대뇌동맥(posterior cerebral artery) 영역의 급성 뇌경색 소견을 보였고, 우측 후대뇌동맥은 막혀 있었다(Fig 1).

저자들은 2차 뇌경색 예방 및 저린 증상을 호전시키기 위해 클로피도그렐(clopidogrel)과 카바마제핀(carbamazepine)을 주었다. 내원 초기 시행한 혈액학적

검사는 호중구백혈구 감소증($3390 \text{ neutrophils } /\mu\text{l}$) 및 저혈소판증($80000 \text{ platelets } /\mu\text{l}$)을 제외하고는 정상이었다. 초기 호중구백혈구 감소증은 경미하였지만, 내원 후 2주동안 $1850 /\mu\text{l}$ 으로 점점 심해졌다. 약물유발 혈구감소증을 고려하여 클로피도그렐과 카바마제핀을 중단하였다. 하지만, 약물 중단 이후에도 혈구감소증은 호전되지 않았다. 내원 이후 시행한 혈액학적 검사에서 항핵항체(FANA 2+) 및 항DNA항체(anti-SS-A (RO) positive > 200; normal range 0 to 15 U/ml) 양성 소견을 보였다. 급성 대뇌경색의 심장성 원인을 찾아보기 위해 시행한 가슴경유심장초음파검사서 심장성 원인은 발견되지 않았다.

환자는 수년 전부터 경미한 안구건조증 및 구강건조증을 호소하였으나 특별한 치료를 받지 않았다. 침샘 섭광조영술(scintigraphy)에서 양쪽 이하선(parotid gland) 및 턱밑샘(submandibular gland)의 현저한 타액 분비 감소를 보였다(Fig 2).

슈리머 검사(schirmer's test)는 4/4 mm로 양쪽 눈에서 모두 타액 분비가 현저히 감소된 안구건조증을 보였다. 원발성 쇼그렌으로 진단 후, 하이드록시클로로퀸(hydroxyl chloroquine 200mg 1일 1회)를 추가하였다. 혈구감소증을 고려하여 항혈소판제인 클로피도그렐은 투여하지 않고 지켜보았으며 퇴원 이후 1년 이상의 추적 기간 동안 대뇌경색으로 인한 임상증상은 호전되었으며, 퇴원 1달 이후 시행한 혈액 검사서 혈구감소증이 호전되어 뇌경색의 2차예방을 위해 클로피도그렐 복용을 시작하였고 이후 대뇌 경색의 재발은 없었다.

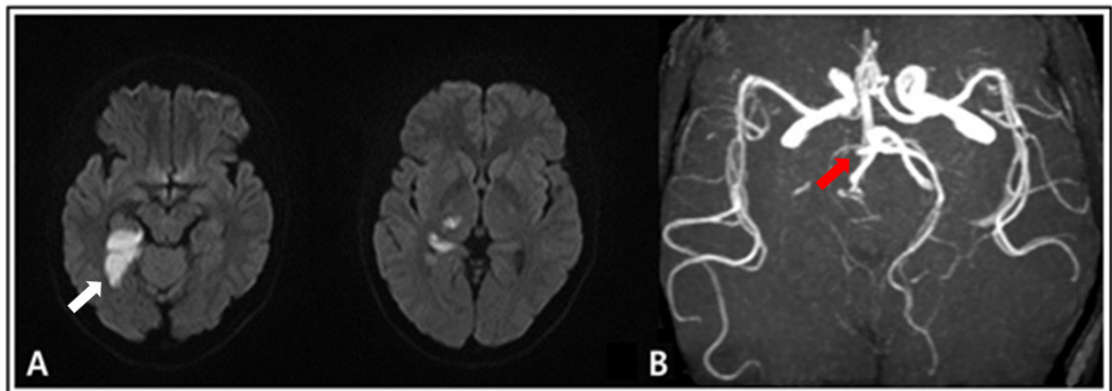


Fig. 1. Magnetic resonance image and Magnetic resonance angiography of the brain.
 (A) Acute infarction in the right posterior cerebral artery territory in a diffusion-weighted image (arrow).
 (B) Occlusion of the right posterior cerebral artery (arrow).

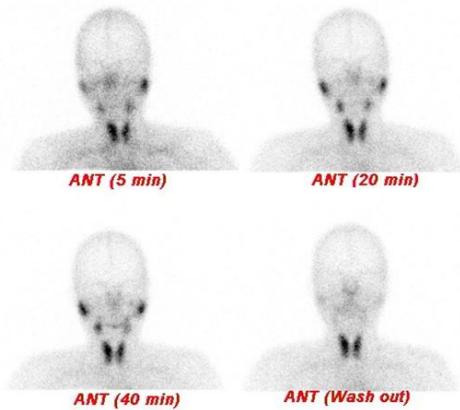


Fig. 2. On Tc-99m O4 salivary gland scintigraphy, there is no radioactivity of oral cavity in 20min and 40min images. After sialagogue stimulation, the radioactivities of salivary glands were disappeared that revealed moderately decreased excretion function of salivary glands

3. 고찰

쇼그렌 증후군에서 결합조직병(connective tissue disease)을 동반하지 않는 경우를 일차성 쇼그렌 증후군이라 하며, 결합조직병을 동반하는 경우를 이차성 쇼그렌 증후군이라고 한다[1]. 일차성 쇼그렌 증후군은 관절염이나 관절통, 림프절 종대, 림프종, 혈관염, Raynaud 현상 같은 다양한 전신 증상을 동반할 수 있다[1].

쇼그렌 증후군의 진단은 European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren syndrome을 많이 이용한다. 진단기준은 6가지 항목으로 이루어져 있다. 첫째), 안구건조증 (3개월 이상 매일 지속, 둘째), 구강건조증 (3개월 이상 매일 지속, 셋째), 건성 각결막염 : 슈르머 검사 이상(5분동안 5 mm 이내) 혹은 각막 또는 결막의 Rose Bengal 염색에서의 이상소견, 넷째), 조직학적 증거: 타액선 생검시 림프구 침착 소견, 다섯째), 타액선 침범 : 침샘 침광조영술, 이하선 조영검사(sialography), 침샘유속(salivary flow rate)검사의 이상 소견, 여섯째), 항 DNA항체, 항핵항체, rheumatoid 인자 중 하나 이상 양성인 경우, 이 중 3가지가 포함될 때 probable 쇼그렌 증후군이라고 하고, 4가지 혹은 그 이상의 항목에 해당될 때 definite 쇼그렌 증후군으로 진단한다.

본 증례의 경우 5가지 이상의 항목에 이상이 있었기에 definite 쇼그렌 증후군으로 진단하였다. 결합조직병의 원인을 찾아보기 위해 시행한 검사에서 특이 소견은 없었으며, 따라서 일차성 쇼그렌 증후군으로 진단할 수 있었다.

일차성 쇼그렌 증후군은 중추신경계보다 말초신경계의 침범을 동반하는 경우가 더 흔하다[5]. 쇼그렌 증후군의 신경계 침범은 면역학적 손상에 기인하는 것으로 알려져 있지만, 병태 생리학적 기전은 아직 확실히 정립되어 있지 않다. 신경계 침범을 유발하는 기전으로 가장 널리 알려진 것으로 미세혈관병성 변성이 유발되고, 이로 인해 소혈관의 혈관염이 발생하여 병변이 생긴다는 것이다[2]. 다른 기전으로 자가면역질환으로 인해 신경세포가 손상을 입고, 이로 인해 혈관염이 동반되어 신경계 병변이 유발된다는 것이 있다[6]. 하지만 본 증례의 경우, 소혈관과 함께 대혈관이 같이 침범되었고, 이는 주로 소혈관이 침범된다는 보고와 다른 점을 보인다는 점에서 본 증례의 특이성이 있다. 뇌자기공명혈관조영술에서 대혈관의 완전 폐색이 확인되었으며, 폐색된 혈관 영역의 대뇌 경색이 유발되었다. 대혈관 폐색의 경우 죽상경화증에 의한 혈관의 폐색이나 협착 혹은 심장성 색전으로 인해 유발될 수 있으나 본 증례의 환자의 경우 심장성 색전을 유발한 만한 원인은 심장초음파 및 경식도초음파를 통하여 배제되었다. 기존의 보고와는 다르게 쇼그렌 증후군에서 대혈관의 죽상경화증으로 인해 대혈관 폐색이 일어났을 가능성이 있으며 앞으로 쇼그렌 증후군과 혈관의 죽상경화증에 대한 대규모 연구도 필요할 것으로 생각된다.

쇼그렌 증후군에서 중추신경계를 침범한 경우, 말초신경계를 침범한 경우에 비해 나이가 어리다는 보고가 있다[1]. 본 증례의 경우도 특별한 위험 요인이 없는 젊은 여자에게서 중추신경계 침범이 발생하였다. 앞으로 쇼그렌 증후군에서 중추신경계 및 말초신경계를 침범하게 되는 병리학적 기전에 대해서 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

쇼그렌 증후군은 호중성백혈구 감소증 및 저혈소판증을 포함한 다양한 혈액학적 변화를 유발할 수 있다. 호중구백혈구 감소증으로 인한 증상 및 증후로 고열, 빈번한 감염, 패혈증이 있고, 이는 급성 뇌졸중 환자에서 치명적인 결과를 예측할 수 있는 유발인자이다. 또한 항혈소판제제는 저혈소판증을 동반한 급성 뇌경색 환자에서는 주의해서 사용해야 한다.

4. 결론

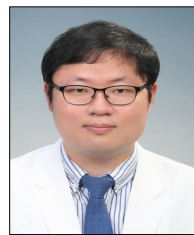
본 증례의 경우처럼, 건강하고 특별한 유발요인이 없었던 젊은 급성 뇌경색 환자는 쇼그렌 증후군 같은 자가면역질환을 반드시 고려해 보아야 한다. 쇼그렌 증후군은 안구건조증 및 구강건조증을 특징으로 하지만, 환자에 따라 증상이 심하지 않으면 이를 인지하지 못할 수 있고, 따라서 진단이 늦어지거나 놓칠 수 있으므로 경미한 증상이라도 항상 확인해보아야 할 것이다. 또한 호중성백혈구 감소증 및 저혈소판증을 동반한 쇼그렌 증후군 환자가 급성 뇌경색이 왔을 때, 부작용을 최소한으로 할 수 있는 적절한 항혈소판제제의 선택이 필요하다.

Reference

- [1] Fauci A. S., Martin J. B., Braunwald E., AKasper D. L., Isselbacher K. J., Hauser S. L., "Sjogren's Syndrome", *Harrison's principles of internal medicine*, 14th ed. New York McGraw-Hill, pp. 1901-02, 1998.
- [2] M. Govoni, G. Bajocchi, N. Rizzo, M. R. Tola, L. Caniatti, V. Tugnoli, P. Colamussi, and F. Trotta, "Neurological Involvement in Primary Sjogren's Syndrome: Clinical and Instrumental Evaluation in a Cohort of Italian Patients", *Clin Rheumatol*, 18, pp. 299-303, 1999.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s100670050105>
- [3] B. Zoller, X. Li, J. Sundquist, "Risk of subsequent ischemic and hemorrhagic stroke in patients hospitalized for immune-mediated diseases: a nationwide follow-up study from Sweden", *BMC Neurol*, 12, p. 41, 2012.
DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-41>
- [4] Y. Ii, A. Shindo, R. Sasaki, "Reversible stenosis of large cerebral arteries in a patient with combined Sjogren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorder", *Rheumatol Int*, 28, pp. 1277-1280, 2008.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0611-y>
- [5] Y. Matsuki, M. Kawakami, T. Ishizuka, "SLE and Sjogren's syndrome associated with unilateral moyamoya vessels in cerebral arteries", *Scand J Rheumatol*, 26, pp. 392-394, 1997.
DOI: <https://doi.org/10.3109/03009749709065707>
- [6] S. Nagahiro, A. Mantani, K. Yamada, "Multiple cerebral arterial occlusions in a young patient with Sjogren's syndrome: case report" *Neurosurgery*, 38, pp. 592-595, 1996.
DOI: <https://doi.org/10.1227/00006123-199603000-00037>
- [7] P. Manganelli, P. Fietta, and F. Quaini, "Hematologic Manifestations of Primary Sjogren's Syndrome", *Clin Exp Rheumatol*, 24, pp. 438-48, 2006.
- [8] J. Friedman, A. Klepfish, E. B. Miller, V. Ogenovskii, R. W. Ike, and A. Schattner, "Agranulocytosis in Sjogren's Syndrome: Two Case Reports and Analysis of 11 Additional Reported Cases", *Semin Arthritis Rheum*, 31, pp. 338-45, 2002.
DOI: <https://doi.org/10.1053/sarh.2002.31547>
- [9] C. Lafitte, Z. Amoura, P. Cacoub, P. Pradat-Diehl, C. Picq, F. Salachas, J. M. Leger, J. C. Piette, and J. Y. Delattre, "Neurological Complications of Primary Sjogren's Syndrome", *J Neurol*, 248, pp. 577-84, 2001.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s004150170135>
- [10] malinow K, Yannakakis GD, Glusman SM, Edlow DW, Griffin J, Pestronk A, "subacute sensory neuronopathy secondary to dorsal root ganglionitis in primary sjgren's syndrome", *Ann Neurol* vol. 20, pp. 535-537, 1986.
DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.410200416>

강 현 구(Hyun-Goo Kang)

[정회원]



- 2006년 2월 : 원광대학교 의과대학 학사
- 2011년 2월 : 원광대학교 의과대학 원 석사
- 2014년 5월 ~ 2015년 2월 : 현대 아산병원 신경과 전임의
- 2015년 3월 ~ 현재 : 조선대학교 신경과 교수

<관심분야>
의학 및 보건학

최 판 규(Pahn-Kyu Choi)

[준회원]



- 2009년 2월 : 조선대학교 의과대학 학사
- 2014년 2월 : 조선대학교 의과대학 원 석사
- 2014년 4월 ~ 2016년 4월 : 해남 한국병원 신경과 과장
- 2017년 5월 ~ 현재 : 조선대학교 신경과 전임의

<관심분야>
의학 및 보건학