

## 과다호산구증후군과 연관된 뇌경색 병변의 양상

계명대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>, 고려대학교 의과대학 신경과학교실<sup>b</sup>

조경희<sup>ab</sup> 손성일<sup>a</sup>

### Different Lesion Patterns in Cerebral Infarction Associated with Hypereosinophilic Syndrome

Kyung-Hee Cho, MD, PhD<sup>a,b</sup>, Sung-Il Sohn, MD, PhD<sup>a</sup>

Department of Neurology<sup>a</sup>, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Department of Neurology<sup>b</sup>, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Hypereosinophilic syndrome is a rare disorder that can cause ischemic stroke. We report two patients with cerebral infarction due to hypereosinophilic syndrome. Brain MRI of each patient revealed different lesion patterns of cerebral infarcts, which included multiple border-zone infarcts and a small perforating-artery infarct. The mechanism underlying the small infarct in one of the patients was presumed to be vascular endothelial toxicity by eosinophilic cells and local thrombus formation, and the distinguishing lesion pattern of this patient has not been reported previously.

J Korean Neurol Assoc 30(1):45-48, 2012

**Key Words:** Hypereosinophilia, Ischemic stroke, Magnetic resonance imaging

호산구증가증(hypereosinophilia)의 원인은 기생충감염, 종양, 혈관염, 알레르기질환, 약물 등으로 알려져 있다. 호산구 수치가 1500/ $\mu$ L 이상이고 장기 침범이 있지만, 특별한 원인이 발견되지 않은 경우에 특발과다호산구증후군(idiopathic hypereosinophilic syndrome)으로 진단할 수 있다. 특발과다호산구증후군에서는 여러 군데의 장기 침범이 가능한데, 10-65%에서 말초신경병증, 뇌병증, 뇌경색 같은 신경학적 증상을 보일 수 있다.<sup>1</sup> 과다호산구증후군 환자에서 발생한 뇌경색에 대한 증례 보고를 보면, 대부분 여러 혈관 영역, 특히 동맥경계영역(arterial border zone)에 다발성 뇌경색병변이 특징이다.<sup>2-5</sup> 저자들은 기존의 보고와 같은 뇌경색 병변을 보인 과다호산구증후군 환자 1예와 기존의 보고와 다른 뇌경색병변을 보인 과다호산구증후군 환자 1예를 경험하여 이를 보고하고 뇌경색 병변의 특징과 발생기전을 알아보고자 하였다.

## 증례

### 증례 1

68세 남자가 이틀 전부터 발생한 좌측 편마비 때문에 병원에 왔다. 과거력상 환자는 3년 전 고혈압을 진단받고 규칙적으로 항고혈제를 복용 중이었고, 평소 매일 소주 1-2병 정도의 음주력과 45갑년의 흡연력을 가지고 있었다. 가족력에는 이상이 없었다. 내원시 환자의 활력징후는 정상이었고, 신체검사도 정상이었다. 신경계 진찰에서 경미한 구음장애와 좌측 편마비가 MRC grade 4로 평가되어, 초기 NIH뇌졸중척도(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)는 3점이었다. 시행한 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 확산강조영상에서 양측 대뇌반구와 양측 소뇌에 다발성으로 작고 흩어진 고신호강도를 보여 뇌경색으로 판단하였다. 뇌경색 병변은 주로 동맥경계영역에 속해 있었고, 자기공명혈관촬영(MR angiography)에서 뇌혈관협착이나 폐색은 없었다(Fig. 1). 고혈압과 흡연의 위험인자가 있었으나 뇌혈관이 정상이고 뇌경색병변이 양측성이고 다발성인 점이 색전증을 의심할 수 있기 때문에, 흉부경유 심초음파, 식도경유심초음파와 24시간 홀터 모니터링을 시행하였으나 정상이었다.

Received May 27, 2011 Revised July 12, 2011

Accepted July 12, 2011

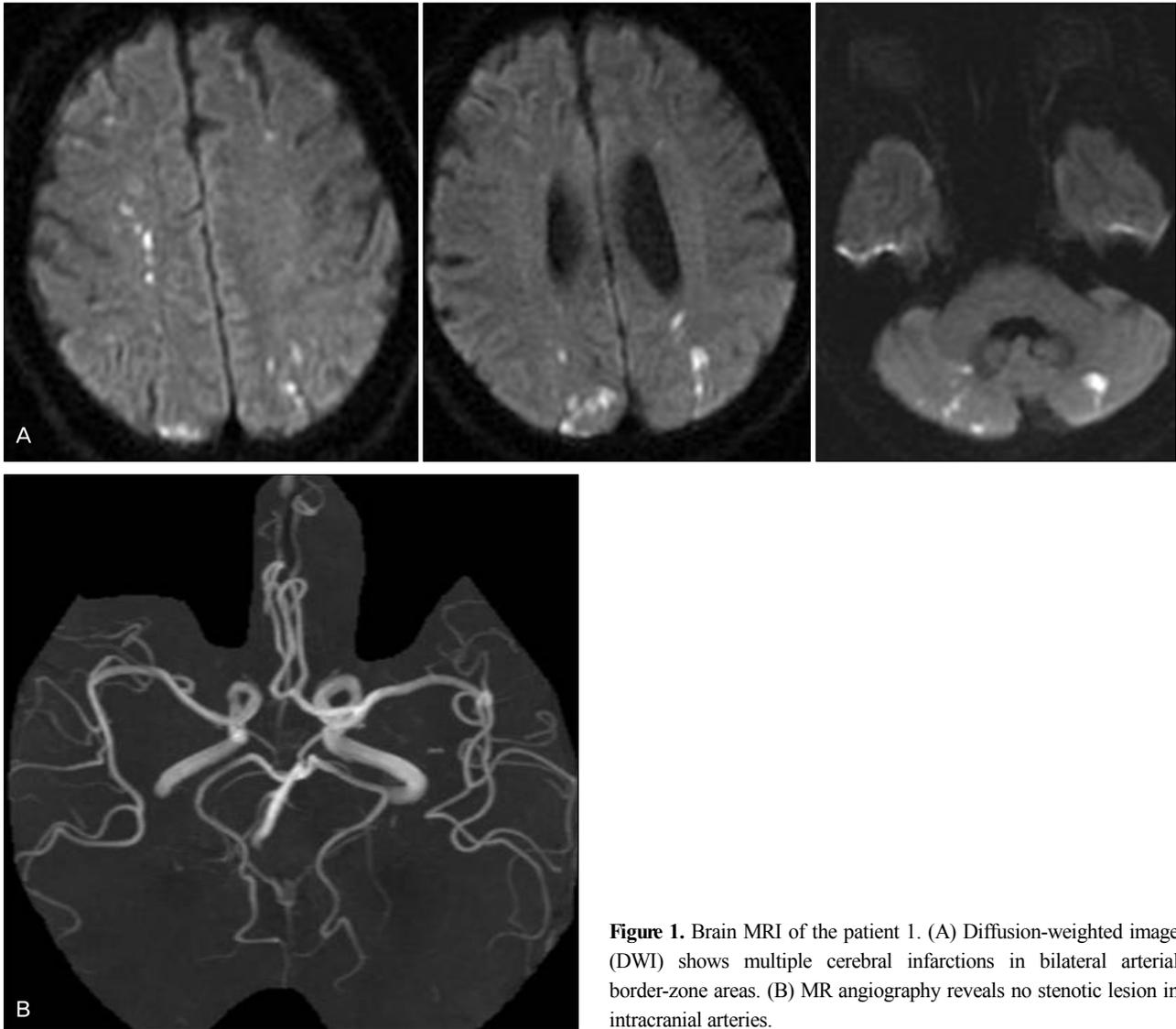
\* **Kyung-Hee Cho, MD, PhD**

Department of Neurology, Korea University College of Medicine, 73

Inchon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: +82-2-920-6728 Fax: +82-2-925-2472

E-mail: kh.cho.neuro@gmail.com



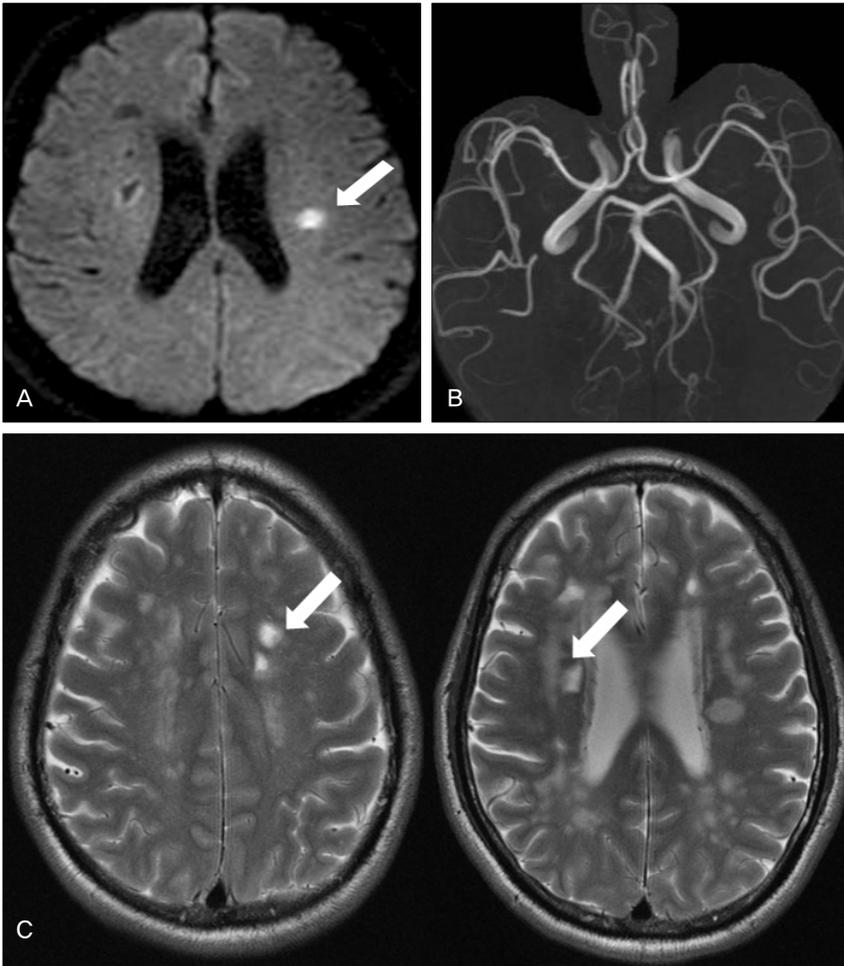
**Figure 1.** Brain MRI of the patient 1. (A) Diffusion-weighted image (DWI) shows multiple cerebral infarctions in bilateral arterial border-zone areas. (B) MR angiography reveals no stenotic lesion in intracranial arteries.

혈액검사에서 호산구( $3,560/\mu\text{L}$ ) 수가 상승되어 있었고 Ig E ( $>1,190 \text{ IU/mL}$ )도 증가되었다. 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate)가  $37 \text{ mm/hr}$ 였고, C-반응단백질(C reactive protein)도  $5.15 \text{ mg/dL}$ 로 증가되었으며, 항핵항체(anti-nuclear antibody)가 1:20으로 양성이었다. 특별한 알레르기와 약물복용의 과거력이 없었고 ELISA를 이용한 기생충 혈청검사에서 간흡충, 폐흡충, 유구낭미충, 스파르가눔에 대해 모두 음성이었다. 호산구증가에 대한 이차적 원인이 발견되지 않았으므로 혈액내과와 협진하여 특발과다호산구증후군으로 진단하였고, 이와 관련된 뇌경색으로 판단한 후, 항응고제와 프레드니솔론을 경구투여하였다. 호산구수는  $210/\mu\text{L}$ 까지 정상화되었으며, 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT) international normalized ratio (INR)은 2.0-3.0으로

유지하였다. 구음장애와 좌측 편마비는 호전되어 퇴원 시에는 NIHSS 1점이었다.

## 증례 2

56세 남자가 3일 전부터 발생한 우측 팔 마비 때문에 병원에 왔다. 과거력상 뇌졸중 위험인자는 없었고 가족력에도 특이한 사항이 없었다. 환자의 활력징후는 정상이었고, 신체검사도 정상이었다. 신경계 진찰에서 우측 팔의 마비가 MRC grade 4였고, 우측 팔에 운동실조가 있어서 초기 NIHSS는 2점이었다. 뇌 MRI 확산강조영상에서 좌측 대뇌부챗살(corona radiata)에 크기 1.5 cm 정도의 고신호 강도를 보여 뇌경색에 해당하였다. 뇌경색병변은 작은 관통동맥(perforating artery)



**Figure 2.** Brain MRI of the patient 2. (A) DWI shows a small cerebral infarction in left corona radiata. (B) MR angiography reveals no stenotic lesion in intracranial arteries. (C) T-weighted image shows multiple old cerebral infarctions in bilateral subcortical areas.

영역에 있었고, 자기공명혈관촬영에서 뇌혈관협착이나 폐색은 없었다(Fig. 2). 젊은 연령이고 별다른 뇌혈관질환 위험 인자가 없었기 때문에 뇌경색의 원인을 규명하기 위해 심초음파와 24시간 홀터모니터링을 시행하였으나 정상이었다.

혈액검사에서 호산구( $1,730/\mu\text{L}$ ) 수가 상승되어 있었고, IgE ( $376 \text{ IU/mL}$ )도 증가되었다. 적혈구 침강 속도와 C-반응단백질은 정상이었다. 특별한 알레르기과 약물 복용의 과거력이 없었고 ELISA를 이용한 기생충 혈청검사서 간흡충, 폐흡충, 유구낭미충, 스파르가눔에 대해 모두 음성이었다. 호산구 증가증에 대한 이차적 원인이 발견되지 않았으므로 혈액내과와 협진하여 특발과다호산구증후군으로 진단하였고 이와 관련된 뇌경색으로 판단한 후, 항혈소판제와 프레드니솔론을 경구로 투여하였다. 운동실조증상은 호전되어 퇴원시에는 NIHSS 1점이었다. 하지만 외래에서 1년 이상 경과 관찰하는 동안, 호산구수는  $7,820/\mu\text{L}$ 까지 상승하였고 크레아티닌 수치가  $2.3 \text{ mg/dL}$ 로 증가하였다. 양쪽 다리 부종을 호소하였고,

소변 검사에서는 알부민뇨가 있었다. 과다호산구증후군이 다른 장기를 침범했는지 알아보기 위해 내과와 협진하여 흉부와 복부 컴퓨터단층촬영(computed tomography)과 신장초음파를 시행하였다. 검사 결과 호산구성 폐렴과 신장질환이 진단되었고 이는 특발과다호산구증후군에 의한 장기 침범으로 판단하고 치료하고 있다.

## 고 찰

두 환자는 모두 급성 뇌경색을 진단받고 뇌경색의 원인을 조사하던 중 호산구증가증을 발견한 경우이다. 중례 1은 양측 대뇌반구와 양측 소뇌, 즉 전순환(anterior circulation)과 후순환 영역 모두에 다발성 뇌경색병변이 동맥경계영역에 분포하였다. 이런 양상의 뇌경색병변은 심장 원인(cardioembolism)을 강력히 의심해 볼 수 있다. 기존의 보고에서 과다호산구증후군의 뇌경색 발생기전은 호산구과다에 의해 심내막(endocardium)이

손상되고 심내막근섬유화에 의해 미세 색전이 형성되는 것으로 알려져 있다.<sup>2-5</sup> 이러한 심내막손상은 초기에는 대개 증상이 없고 심초음파검사에서도 나타나지 않을 수 있다. 하지만 심내막근섬유화가 진행하면서 제한성심근병증 양상이 나타날 수도 있고, 사후 부검 시 심장에서 미세색전이 발견되거나 심내막에 호산구가 침범한 경우가 있었다.<sup>5,6</sup> 증례 1도 특징적인 초음파소견은 없었고 고혈압, 흡연력, 고령의 위험인자가 있었으나, 뇌경색 병변의 특징적인 양상과 뇌혈관협착이 없는 점을 고려할 때 과다호산구증후군에 의한 심장 원인의 뇌경색으로 진단할 수 있었다.

증례 2에서 보였던 뇌경색병변과 자기공명혈관촬영이 정상인 점은 뇌경색의 원인 분류상 소동맥폐색(small artery occlusion)으로 분류할 수 있다. 소동맥폐색의 경우 중대뇌동맥(middle cerebral artery) 같은 큰 모동맥(large patent artery)에서 분지하는 작은 관통동맥의 폐색이 그 원인으로, 많은 경우에서 고혈압이 있다. 소동맥폐색의 기전으로 미세죽종(microatheroma)이 가장 흔하며, 직경 200-400  $\mu\text{m}$ 의 큰 관통동맥의 근위부를 주로 침범한다. 또 다른 기전인 지방유리질증(lipohyalinosis)은 직경 200  $\mu\text{m}$  미만의 좀 더 작은 관통동맥을 침범한다. 만성 고혈압으로 인해 혈관벽의 중간층이 손상되고 지방유리질증이 발생하여 작은 관통동맥에 국소적인 퇴행변화를 일으키므로, 동맥이 점차 좁아지고 미세혈전이 생기면서 결국 막히게 되면 뇌경색이 발생하게 된다. 그 밖에 섬유소모양괴사(fibrinoid necrosis)는 뇌의 모세혈관과 세동맥(arteriole)을 침범하는데, 혈관벽의 결합조직에서 미세한 과립형 호산구침착이 보이기도 한다.<sup>7</sup> 증례 2는 발병 당시 뇌졸중 위험인자가 없었고, 추적기간 동안 호산구증가증이 악화되고 호전을 반복하며 결국은 폐와 신장에도 침범되었으므로 뇌경색 역시 과다호산구증후군의 신경계 침범일 가능성이 높겠다. 환자와 같이 소동맥폐색 양상의 뇌경색병변은 기존 보고가 없었다. 이에 저자들은 호산구과다에 의한 심내막 침범 이외에 다른 뇌경색 발생기전이 가능한지에 대해 문헌고찰을 해 보았다.

호산구는 혈전생성(thrombogenicity)을 할 수 있다고 알려져 있다. 호산구는 특정 핵 안에 조직인자(tissue factor)를 포함하고 있으며, 혈관내피와 상호작용을 함으로써 조직인자를 분비할 수 있다.<sup>8,9</sup> 호산구과다에 의해 분비되는 enzymes, reactive oxygen species, pro-inflammatory cytokine, arachidonic acid derivative factor가 동맥혈관내피에 직접적인 세포독성을 일으키고 혈소판 활성화와 응집을 유발한다.<sup>4</sup> 이런 기전에 의한다면 증례 1 같은 다발성, 색전성 뇌경색이 아니라도 혈

관 자체의 폐색에 의한 뇌경색발생도 설명할 수 있을 것이다. 따라서 증례 2의 뇌경색 발생기전은 호산구 과다의 세포독성에 의해 관통동맥 혈관내피에 직접 손상과 이로 인한 혈소판 응집으로 추정해 볼 수 있겠다. 이 환자의 뇌 MRI에서 이번 뇌경색 병변 이외에 여러 개의 과거 뇌경색 병변과 전반적인 허혈성 변화가 상당히 심한 것 역시 이런 추정을 뒷받침해주는 근거로 생각한다. 혈관의 조직검사를 시행하여 병리를 확인할 수 있다면 발병기전을 더욱 명확히 규명할 수 있겠으나 시행하지 못하였다. 과다호산구증후군에서 뇌경색이 발생한 경우 조직검사 또는 부검을 시행했던 보고를 보면 뇌경색과 함께 혈관내 많은 호산구가 있거나 작은 혈관이 혈전으로 막혀 있었다.<sup>10</sup>

특발과다호산구증후군에서 뇌경색이 발생한 환자에 대한 기존의 보고는 모두 동맥경계영역에 다발성 병변이었고, 그 원인으로 호산구에 의한 심내막 손상과 미세색전의 발생이 기전으로 제시되었다. 저자들은 기존과 달리 소동맥폐색 양상의 뇌경색 환자를 경험하여 그 발생 기전에 대해 고찰해 보았고, 작은 혈관의 직접 손상 역시 과다호산구증후군에서 뇌경색이 발생할 수 있는 기전의 한 가지라고 판단하였다.

## REFERENCES

1. Moore PM, Harley JB, Fauci AS. Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med* 1985;102:109-114.
2. Sethi HS, Schmidley JW. Cerebral infarcts in the setting of eosinophilia: three cases and a discussion. *Arch Neurol* 2010;67:1275-1277.
3. McMillan HJ, Johnston DL, Doja A. Watershed infarction due to acute hypereosinophilia. *Neurology* 2008;70:80-82.
4. Grigoryan M, Geisler SD, St Louis EK, Baumbach GL, Davis PH. Cerebral arteriolar thromboembolism in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Arch Neurol* 2009;66:528-531.
5. Chang WL, Lin HJ, Cheng HH. Hypereosinophilic syndrome with recurrent strokes: a case report. *Acta Neurol Taiwan* 2008;17:184-188.
6. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:457-475.
7. Lastilla M. Lacunar infarct. *Clin Exp Hypertens* 2006;28:205-215.
8. Wang JG, Mahmud SA, Thompson JA, Geng JG, Key NS, Slungaard A. The principal eosinophil peroxidase product, HOSCN, is a uniquely potent phagocyte oxidant inducer of endothelial cell tissue factor activity: a potential mechanism for thrombosis in eosinophilic inflammatory states. *Blood* 2006;107:558-565.
9. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006;133:468-492.
10. Kwon SU, Kim JC, Kim JS. Sequential magnetic resonance imaging findings in hypereosinophilia-induced encephalopathy. *J Neurol* 2001;248:279-284.