

신증후군 환아에서 발생한 광범위한 뇌정맥 혈전증 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

손창희 · 이은혜 · 이주훈 · 박영서

= Abstract =

A Case of Extensive Cerebral Venous Thrombosis in Childhood Nephrotic Syndrome

Chang Hee Son, M.D., Eun Hye Lee, M.D., Joo Hoon Lee, and Young Seo Park, M.D.

Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Nephrotic syndrome in childhood is known to be associated with a hypercoagulable state and thromboembolic complications, among which cerebral venous thrombosis is a very rare and serious one, with only a few isolated reports in the literature. A 9-year-old boy with known nephrotic syndrome was admitted due to a relapse with massive proteinuria and generalized edema. He complained of a prolonged frontal headache. The enhanced brain magnetic resonance imaging(MRI) showed a high signal in the region of the superior sagittal sinus and right transverse sinus consistent with a thrombus. He was managed with steroids, cyclosporine and warfarin. His headache subsided 2 weeks later and proteinuria resolved 1 month later. An MRI 2 months later was normal. We describe this case and review the literature to emphasize the importance of recognizing this potentially life threatening complication and initiating anticoagulation therapy. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:238-243**)

Key Words : Cerebral venous thrombosis, Nephrotic syndrome, Childhood

서 론

신증후군은 사구체 기저막의 단백질에 대한 투과성의 증가로 단백뇨, 저알부민혈증, 부종과 고지질혈증 등을 동반하는 질환으로서 소아에서는 특발성이 90%를 차지한다[1]. 소아의 특발성 신증후군의 경우, 병리학적 검사상 85% 이상이 미세변화형으로서 스테로이드에 대한 반응성이 좋은 것으로 알려져 있다[1, 2]. 신증후군의 합병증으로는 감염, 혈전증, 급성 저혈량 위기 등이 급

성기에 발생할 수 있고 골감소증, 성장장애, 심혈관장애 등이 장기적으로 치료과정에서 생길 수 있다[1].

혈전증은 신증후군 환자에 있어서 중요한 합병증의 하나로[2-4] 대부분 정맥에서 발생하며 그 중에서 하지의 정맥과 신정맥이 대부분을 차지하나 순환계의 모든 정맥과 동맥에서 혈전의 발생이 보고되고 있다[3, 4]. 신증후군 환아에서 뇌정맥 혈전증은 드물지만 위중한 합병증[5-7]으로 신증후군 환아가 신경학적 증상을 보이는 경우 우선 고려되어야 하며 뇌신경영상검사가 진단에 도움을 줄 수 있다. 저자들은 신증후군 환아에서 광범위한 뇌정맥 혈전증 1례를 경험하고 치료하였기에 보고하는 바이다.

접수: 2006년 8월 23일, 승인: 2006년 9월 4일
책임저자: 박영서, 서울시 송파구 풍납동 388-1
울산의대 서울아산병원 소아과학교실
Tel: 02)3010-3376 Fax: 02)473-3725
E-mail: yspark@amc.seoul.kr

증 례

환 아: 정○옥, 9세, 남아

주 소: 전신부종

현병력: 평소 건강하던 환아로 내원 1개월 전 전신부종, 복부팽만 및 체중 증가로 입원하여 신증후군으로 진단 받았다. 스테로이드를 투여하기 시작하였고 1주일만에 전신부종이 호전되고 단백뇨도 음전되어 퇴원하여 스테로이드를 지속적으로 사용하던 중 내원 1주일전부터 다시 전신부종, 두통, 복통 등의 증상이 동반되고 요단백이 3+로 증가하여 스테로이드 저항성 신증후군이 의심되어 신장 조직검사 위해 입원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음

계통적 문진: 환아는 최근 1주간 2.2 kg의 체중 증가가 있었고 전두엽 부위의 점차 심해지는 지속적인 두통을 호소하였다. 배꼽 주위로 압통을 동반한 복통을 호소하였고 오심, 구토 등은 없었으며 췌노와 거품뇨 소견을 보이고 있었다.

진찰 소견: 입원 당시 체중은 39.5 kg(90-97 백분위수), 신장 139.8 cm(90-97 백분위수), 혈압은 110/67 mmHg, 맥박수 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.1℃ 였고 등근 얼굴과 체간 비만

이 관찰되었으며, 눈 주위와 양하지에 부종이 관찰되었다. 경부 강직 등의 신경학적 이상은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초 혈액검사상 백혈구 9,600/mm³, 혈색소 17.0 g/dL, 혈소판 266,000/mm³이었고 전해질 검사상 나트륨 135 mEq/L, 칼륨 3.2 mEq/L, 염소 99 mEq/L, 총이산화탄소 29.8 mEq/L이었다. 생화학 검사상 혈중요소질소는 17 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 콜레스테롤은 380 mg/dL이었고 총 단백량은 5.3 g/dL, 알부민 1.8 g/dL이었다. 소변 검사상 비중 1.020, pH 7.5, 단백 4+, RBC 0-2/HPF, WBC 0-2/HPF이었다. Prothrombin time(PT)은 142.1%(정상범위: 70-140%), INR: 0.8(정상범위: 0.8-1.3)이었고 activated partial thromboplastin time(aPTT)은 36.7초(정상범위: 25-35초)였다. 혈중 Fibrinogen은 583 mg/dL(정상범위: 200-400 mg/dL), fibrin degradation product(FDP)는 40 ug/mL(정상범위: 68-494 ug/mL), D-dimer 18.24 ug/mL(정상범위 < 0.4 ug/mL), antithrombin-III(AT-III)는 57%(정상범위: 80-120%)이었다. Protein-C는 133%(정상범위: 70-140%), Protein-S는 Total/Free 119/73%(정상범위: 70-140%)이었다.

방사선학적 소견: 입원 후 시행한 뇌 자기공



Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging of the patient demonstrating superior sagittal sinus and right transverse sinus thrombosis: (A) sagittal T1 weighted image, (B) transverse T1 weighted image.

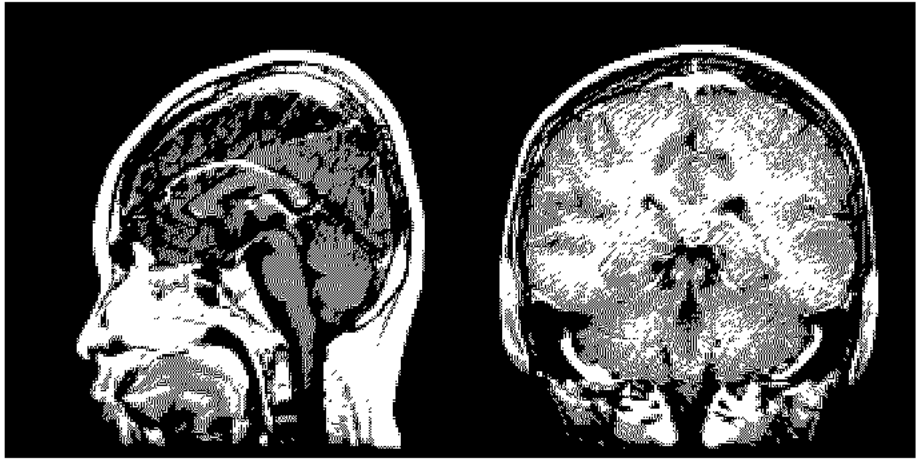


Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging of the patient performed 2 months after the first one, demonstrating significant improvement of the superior sagittal sinus and right transverse sinus thrombosis: (A) sagittal T1 weighted image, (B) transverse T1 weighted image.

명영상에서 T2강조영상상 상시상정맥동(superior sagittal sinus)과 우측 가로정맥동(right transverse sinus)으로 혈전에 합당한 고음영 부위가 보였다(Fig. 1).

치료 및 경과: 환자의 두통의 강도가 시간이 경과함에 따라 점차 악화되고 오심, 구토 등의 증상이 동반되었다. 뇌정맥 혈전증이 진단되어 헤파린을 주입하기 시작하였으나 오심과 가슴이 답답한 증상 등의 부작용으로 와파린으로 바꾸어 항응고요법을 지속하였으며, 신증후군을 치료하기 위해서 스테로이드와 사이클로스포린을 병용 투여하기 시작하였다. 2주후 환자의 두통은 호전되었으며 1개월 뒤 단백뇨도 음전되었다. 2개월 후 시행한 뇌 자기공명영상에서 혈전은 대부분 사라졌다(Fig. 2).

고 찰

혈전증은 신증후군 환자에서 발생할 수 있는 합병증의 하나로 소아에서는 2-5%의 빈도로 보고되고 있다[3, 4]. 이러한 혈전증은 정맥 및 동맥 모두에 생길 수 있으며 하지 심부 정맥, 신정맥 및 동맥, 장간막 정맥 및 동맥, 액와 동맥 및 정

맥, 관상 동맥, 경동맥, 뇌정맥동, 대퇴동맥, 폐동맥 등 아주 다양한 분포를 보인다[3, 4]. 혈전증은 신증후군의 어느 시기에도 생길 수 있으나, 진단 후 첫 수 개월 내지 수 년 이내에 주로 발생하는 것으로 보아 이 시기에 단백뇨의 재발과 관련이 있으며, 대부분의 혈전증은 부종이 현저할 때 발생하는 것으로 생각된다[3].

혈전증의 발병 기전으로 신증후군 환자에서 관찰되는 혈액의 과응고 현상이 가장 중요한 요인인데[8], 응고인자(coagulation factor II, V, VII, IX, X, XII)와 응고인자를 촉진시키는 조인자(coagulation factor V, VIII), 섬유소원, 섬유소용해체계, antithrombin III(AT-III), protein-C, protein-S, 혈소판 등의 이상소견이 동반될 수 있다[9-11]. 이외에도 지속적인 단백뇨에 의해서 혈장 교질삼투압 oncotic pressure이 감소하여 유효혈장액 부피가 감소함으로써 생기는 혈액 농축 과정이나 고지질혈증, 부신피질 호르몬 투여로 인한 과응고 조장(VIII 인자의 증가, 혈액응고시간의 단축), 혈관천자와 같은 혈관 외상 등의 소인들이 관계한다[8].

신증후군에서 factor IX, X, XII는 분자량이 적어 소변으로의 배설이 증가되어 혈중농도가 감

소하며, factor II, VII, IX은 분자량이 커서 소변으로 배설되지 않고 간에서의 합성이 증가하여 혈중농도가 증가한다[10]. 섬유소원은 신증후군 환자에서 소변으로 배설되는 단백질 양과 비례하여 간에서 합성이 증가하지만 대사는 변하지 않으므로 혈중농도가 증가하여 혈액의 점질성을 증가시켜 과응고현상에 중요하게 작용한다[11]. Thrombin의 가장 중요한 방해인자인 AT-III는 thrombin을 중화시키고 활성화된 factor IX, X, XI, XII을 억제시키는데, 분자량이 알부민과 비슷해서 신증후군에서 소변으로의 배설이 증가하여 혈중농도가 감소해 혈전증의 위험이 높아진다[5]. Protein-C와 Protein-S는 vitamin K 의존성 항응고 단백질로 결핍시 혈전증과 같은 혈액응고질환이 발생한다[9]. Protein-C는 신증후군 환자에서 소변으로 배설이 증가되어 혈중농도가 감소되며, 정상의 50% 미만일 경우 혈전증이 발생한다[9]. Protein-S는 Protein-C의 조인자로 단독형과 단백질합형의 두가지 형태로 존재하는데 항응고 작용에 관여하는 단백질이 단백질합형보다 신증후군에서 소변으로의 소실이 증가하여 총 Protein-S는 정상이더라도 단백질합형 Protein-S가 감소하여 혈전증 발생을 유발할 수 있다[9]. 신증후군에서 혈소판의 수가 증가하고, adenosine diphosphate(ADP)와 콜라겐에 의해서 혈소판의 응집이 증가한다. 혈소판의 응집시 분비되는 β -thromboglobulin은 신증후군의 발병시 증가되었다가 완전관해가 되면 정상화된다[8]. 본 증례에서는 혈소판과 PT은 정상이었고 aPTT은 경미한 연장을 보였다. AT-III가 57%로 감소되어 있었고 Protein-C와 total Protein-S는 정상 범위를 보였으며 free Protein-S는 낮은 정상치를 보였다.

뇌정맥 혈전증의 임상증상은 다양해서 두통(80%), 구토 등의 경미한 증상으로부터 유두부종(50%), 운동마비나 감각의 소실(35%), 경련(29%), 혼수 등의 심각한 증상까지 보일 수 있다[7, 12]. 현재까지 소아에서 신증후군과 연관되어 뇌

정맥 혈전증이 보고된 예는 국외에서 12례, 국내에서 Koo 등[13]이 보고한 2례로 총 14례였으며 연령 분포는 2세에서 12세까지로 다양하였다[5, 13]. 발병 당시 증상을 살펴보면 두통이 4례였고 경련이 5례, 신경학적 이상 소견을 보인 경우가 6례였다[5, 13]. 본 증례의 환자에서는 전두엽 부위의 두통이 시작되어 점차 악화되는 양상을 보였으며 오심과 구토 등의 증상이 동반되었다.

뇌정맥 혈전증의 진단방법은 주로 뇌 전산화단층촬영과 뇌 자기공명영상과 같은 뇌신경영상검사가 이용되며[14] 확진을 위해서는 혈관조영술을 시행하여 정맥이나 정맥동이 부분적이거나 완전히 좁아져 있는 것을 직접 확인할 수 있다. 전산화단층촬영상 보이는 특징적인 몇 가지 징후들로는 조영전 뇌정맥이 혈전으로 차여 있는 것이 고음영으로 나타나는 cord 징후, 뇌정맥동에 응괴된 피에 의해 고음영으로 나타나는 dense triangle 징후, 조영후 뇌정맥동내에 응고된 피의 병변 주위로만 조영이 되는 empty delta 징후 등이 있다[5, 19]. 현재까지의 14례의 보고에서 진단방법을 살펴보면 12례에서 뇌 전산화단층촬영과 뇌 자기공명영상과 같은 뇌신경영상검사를 시행하였고(2례에서는 진단방법을 확인할 수 없었다) 혈관조영술을 시행한 예는 없었다[5-7, 10, 13]. 본 증례의 환자의 경우 입원 후 시행한 뇌 자기공명영상에서 T2강조영상상 위상정맥동과 우측 가로정맥동으로 혈전에 합당한 고음영 부위가 보였다.

뇌정맥 혈전증의 치료는 증상에 대한 치료와 항응고제 치료가 주가 되며[15] 경련에 대한 예방으로 항경련제를 사용할 수도 있다. 항응고제 치료는 출혈의 위험성이 있어 소아에서 아직 확실한 치료 기준이 되지는 않았지만 헤파린을 투여하는 것이 안전하고 효과적이라는 보고가 있다[16, 17]. 그리고 최근에는 정맥내 혈전용해술을 시행하는 경우도 있다[18]. 현재까지의 14례의 보고에서 치료방법을 살펴보면 7례에서 항응고제 치료를 시행하였고 2례는 치료 없이 저절로 회복

되었으며 5례에서는 치료방법을 확인할 수 없었다[5-7, 10, 13]. 본 증례에서는 헤파린으로 항응고 치료를 시작하였으나 오심과 가슴이 답답한 증상 등의 부작용을 보여 와파린으로 바꾸어 항응고 요법을 지속하였다.

뇌혈관 혈전증이 동반된 환아들에서 신증후군의 치료에 대한 보고들을 살펴보면 메틸프레드니솔론 충격 요법[12]이나 사이클로스포린[7]을 사용하여 단백뇨가 호전되었다. 본 증례에서는 스테로이드 저항성 신증후군의 치료로 스테로이드와 사이클로스포린을 병용 투여하여 단백뇨가 호전되었다.

신증후군 환아에서 뇌정맥 혈전증으로 인한 신경학적 예후나 사망률은 정확히 알려진 것은 없으나 예후가 비교적 양호하다는 보고가 있다[18]. 예후를 나쁘게 하는 인자는 혈전의 진행속도가 빠를 경우, 의식의 저하가 동반된 경우, 나이가 많거나 신생아의 경우, 뇌정맥에 병변이 생길 당시 국소적인 증상이 나타나는 경우이다[19]. 현재까지 발표된 14례의 보고에서 예후를 살펴보면 9례에서 임상경과가 호전되었고 1례는 폐색전증이 동반되어 사망하였으며 4례에서는 임상경과를 확인할 수 없었다[5-7, 10, 13]. 본 증례에서는 항응고 요법과 스테로이드, 사이클로스포린을 투여하였고 2주후 환아의 두통은 호전되었으며 1개월 뒤 단백뇨도 음전되었다. 2개월 후 시행한 뇌 자기공명영상에서 이전에 보였던 혈전은 대부분 사라졌다.

요 약

저자들은 광범위한 뇌정맥 혈전증이 동반되었던 신증후군 환아에서 항응고 요법으로 치료하면서 신증후군의 관해와 함께 호전되었던 1례를 경험하고 치료하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629-39.
- 2) Patrick N. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. In : Ellis DA, William EH, and Patrick N, editors. *Pediatric Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Co, 2003:543-56.
- 3) Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, Herzog U, Ritz E. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1987;110:862-7.
- 4) Lilova MI, Velkowski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-96). *Pediatr Nephrol* 2000;15:74-7.
- 5) Gangakhedkar A, Wong W, Pitcher LA. Cerebral thrombosis in childhood nephrosis. *J Paediatr Child Health* 2005;41:221-4.
- 6) Pirogovsky A, Adi M, Dagan A, Sinai L, Sthoeger D, Barzilai N. Superior sagittal sinus thrombosis: A rare complication in a boy with nephrotic syndrome. *Pediatr Radiol* 2001;31:709-11.
- 7) Palcoux JB, Gaspard F, Campagne D. Cerebral sinus thrombosis in a child with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003;18:610-1.
- 8) Machleidt C, Mettang T, Starz E, Weber J, Risler T, Kuhlmann U. Multifactorial genesis of enhanced platelet aggregability in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1989;36:1119-24.
- 9) Vielhaber H, Ehrenforth S, Koch HG, Scharrer I, van der Werf N, Nowak-Gottl U. Cerebral venous sinus thrombosis in infancy and childhood. Role of genetic and acquired risk factors of thrombophilia. *Eur J Pediatr* 1998;157:555-60.
- 10) Lin CC, Lui CC, Tain YL. Thalamic stroke secondary to straight sinus thrombosis in a nephrotic child. *Pediatr Nephrol* 2002;17:184-6.
- 11) Robson WLM, Leung AKC. Nephrotic syn-

- drome in childhood. *Adv Pediatr* 1993;40: 287-323.
- 12) Papachristou FT, Petridou SH, Printza NG, Zafeiriou DI, Gompakis NP. Superior sagittal sinus thrombosis in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Neurol* 2005;32:282-4.
 - 13) Koo JW, Park HW, Ha TS, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Thromboembolic complications in children with nephritic syndrome. *Korea J Nephrol* 1993;12:579-87.
 - 14) Lafitte F, Boukobza M, Guichard JP, Hoeffel C, Reizine D, Ille O, et al. MRI and MRA for diagnosis and follow up of cerebral venous thrombosis (CVT). *Clin Radiol* 1997;52:672-9.
 - 15) Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: Nothing, heparin, or local thrombolysis. *Stroke* 1999;30:481-3.
 - 16) de Bruijn SF, Stam J. For the cerebral venous sinus thrombosis study group. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-8.
 - 17) de Saint-Martin A, Terzic J, Christmann D, Knab MC, Peter MO, Fischbach M. Superior sagittal sinus thrombosis and nephrotic syndrome: Recovery after treatment by low molecular weight heparin. *Arch Paediatr* 1997;4: 849-52.
 - 18) deVeber GA, MacGregor D, Curtis R, Mayank S. Neurologic outcome in survivors of childhood arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2000; 15:316-24.
 - 19) Appenzeller S, Zeller CB, Annichino-Bizzachi JM, Costallat LT, Deus-Silva L, Voetsch B. Cerebral venous thrombosis: influence of risk factors and imaging findings on prognosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:371-8.