

출생 전에 확인된 신생아 대뇌 정맥동 혈전증 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실

신정은·유하양·은호선·이순민·박민수·남궁란·이철·박국인

A Case of Newborn with Prenatally Detected Cerebral Venous Sinus Thrombosis

Jeong-Eun Shin, M.D., Ha-Yang Yu, M.D., Ho-Seon Eun, M.D., Soon-Min Lee, M.D.,
Min-Soo Park, M.D., Ran Namgung, M.D., Chul Lee, M.D., and Kook-In Park, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) in pediatric patients is rare, but the incidence of this disease is much higher in neonates. It is one of the important causes of neonatal seizures, and also can cause long term neurologic deficits. So far, there has been only one retrospective study of 10 neonatal CVST patients reported in Korea. However, there are no reported cases of prenatally diagnosed patient. We report a patient prenatally diagnosed with CVST which might cause severe neurologic complication, as we experienced significant decrease in size and number of thrombi without anticoagulation therapy and relatively benign clinical progress from birth to 1-year-old age.

Key Words : Cerebral venous sinus thrombosis, Neonate, Neonatal seizure

소아의 대뇌 정맥동 혈전증(Cerebral venous sinus thrombosis)은 연간 소아인구 10만명 당 0.35-0.67명에서 발병하는 매우 낮은 유병율을 보이는 드문 질환이지만, 신생아에서는 10만명 당 유병율이 2.06-2.69명에 달한다.¹⁻³ 본 질환은 신생아 경련을 유발하는 주요한 원인질환 중 하나이며, 신생아 시기 이후에도 간질, 인지 및 운동기능 저하 등 장기적인 신경학적 손상을 일으킬 가능성이 높다.^{2,4-7} 한 연구에 의하면 신생아 대뇌 정맥동 혈전증 환자의 55.8%는 경련을 첫 증상으로 보였으며, 경련을 보인 환자 중 뇌 실질 병변까지 동반된 경우에는 2종류 이상의 항간질제를 필요로 하였고, 약물치료로 간질이 쉽게 조절되지 않음을 보고하였다.⁸ 신생아 대뇌 정맥동 혈전증 환자의 90%에서 고위험 산모, 분만중 합병증, 신생아 가사, 주산기 신생아 감염 등의 선행위험요인이 동반됨을 보이고, 일

부에서는 프로트롬빈 인자(prothrombin factor) 이상을 보이는 경우가 확인되었다.¹⁻⁹ 현재까지 국내에서는 출생 후 진단된 신생아 대뇌 정맥동 혈전증 10례의 후향적 분석이 보고되었으나,¹⁰ 출생 전부터 진단하여 지속적인 추적관찰을 경험한 사례는 보고된 바가 없다. 본 저자들은 산전 초음파 및 태아 MRI검사상 유의한 크기의 대뇌 정맥동 혈전증을 진단받은 환아에서 출생 후부터 약 1년 간의 추적관찰을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 김○영 아기, 남아

주소: 산전 초음파 및 태아 MRI 검사상 발견된 태아 대뇌 정맥동 혈전증

산모 과거력 및 가족력: 산모는 30세, TOPOA0L0로 이전 산과력 및 산전 특이 과거 병력, 가족력이 없었으며, 임신 중 음주, 흡연, 약물 복용이나 임신성 당뇨 및 고혈압 등의 합병증이 없었고 임신 중 외상 혹은 감염의 증상 및 징후는 보이지 않았다. 타 산부인과에서 산전 진찰을 받던

접수: 2012년 8월 31일, 수정: 2012년 10월 26일

승인: 2012년 11월 2일

주관책임자: 박국인, 120-752 서울시 서대문구 연세로 50(신촌동 134)

연세대학교 의과대학 세브란스 병원 소아과학교실

전화: (02) 2228-2050, 전송: (02) 393-9188

E-mail: kipark@yuhs.ac

중 재태연령 24주 경 시행한 산전초음파상 두개강내 종괴가 의심되어 본원 산부인과에 내원하였으며, 본원에서 재태연령 25주 경에 시행한 추적 초음파 및 태아 MRI 검사상 대뇌 정맥동 혈전증이 의심되었다(Fig. 1).

현병력 : 환아는 재태연령 38+6주, 출생체중 3,490 g, 제왕절개로 출생하였다. 출생 전 진단된 대뇌 정맥동 혈전증 때문에 분만 중 두부 압박에 의한 뇌 손상 가능성, 출생 직후 환아의 활력징후가 불안정 할 가능성이 있어 산모와 협의 하에 계획된 제왕절개를 진행하였다. Apgar 점수는 1분 6점, 5분 7점이었고 주산기 가사를 비롯하여 특이 주산기 합병증은 없었다. 출생체중 3,490 g (50-75백분위수), 신장 53 cm (50-75백분위수), 두위 34.5 cm (50 백분위수)로 적정 출생체중이었다. 출생 직후 활력징후는 안정적이었으며, 신경계 이상증상 및 징후는 보이지 않았다. 생후 8시간 쯤 시행한 뇌 초음파상 대뇌 정맥동 혈전증이 확인되었고 뇌실내 출혈 혹은 수두증 소견은 보이지 않았다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압 75/41 mmHg, 맥박 118회/분, 호흡수 34회/분, 체온 36.5°C로 활력징후는 안정적이었다. 양측 폐음은 정상, 심잡음은 들리지 않았고 복부는 부드러웠으며 비정상적으로 촉진되는 종괴는 없었다. 신경학적 검사상, 두개골 봉합선은 대칭적이었으며 정상적으로 촉진되었고 대천문의 팽창이나 대천문 청진 시 잡음 소견은 없었다. 안구의 비정상적인 움직임은 없었으며 빛 자극에 적절히 반응하였고 동공 반사는 정상이었다. 울음 시 대

칭적인 얼굴 표정을 보였으며, 촉각 자극에 적절히 반응하였다. 사지는 굴곡 상태로 재태 연령에 합당한 자세를 보이고 있었으며, 자발적 움직임 역시 활동적이었으나, 하지 신전 시 근 긴장도가 경미하게 항진되어 있었다. 모로 반사, 파악 반사, 흡철 반사, 바빈스키 반사, 발목클로누스 반사가 정상적으로 확인되었으며 심부 건반사는 정상이었다.

검사 소견 : 생후 8시간 쯤 시행한 뇌 초음파상 측두엽 좌측 신경축외(extra-axial) 지역에 발생한 혈전에 의한 종괴효과로 좌측 측두엽이 내측으로 밀려있고 뇌가 우측으로 중간선 전위(midline shift) 소견을 보이며, 상시상정맥동(superior sagittal sinus)에도 혈전이 관찰되었고, 뇌실내 출혈이나 수두증 소견은 보이지 않았다(Fig. 2). 생후 3일째 시행한 뇌파검사상 좌측 측두엽 및 전두엽에 간질모양 파(epileptiform discharge) 소견을 보였다. 생후 5일째 시행한 뇌 MRI 검사상 접두정정맥동(sphenoparietal sinus)에 큰 혈전 형성, 갈렌정맥(vein of Galen)의 확장, 우측 두정부 부위에 출혈 혹은 혈전, 측뇌실(lateral ventricle) 뇌실막밑(subependymal) 부위에 다발성 출혈이 확인되었으나, 상시상정맥동 및 외측동(lateral sinus) 부위는 정상 소견을 보였다(Fig. 3).

출생 직후 시행한 일반혈액 및 혈액응고 검사상 WBC 8,250/mm³, Hemoglobin 15.6 g/dL, Platelet 373,000/mm³, PT 12 sec (13.0±1.43 sec), aPTT 46 sec (42.9±5.80 sec)으로 정상이었고, 생후 10일째 시행한 응고인자

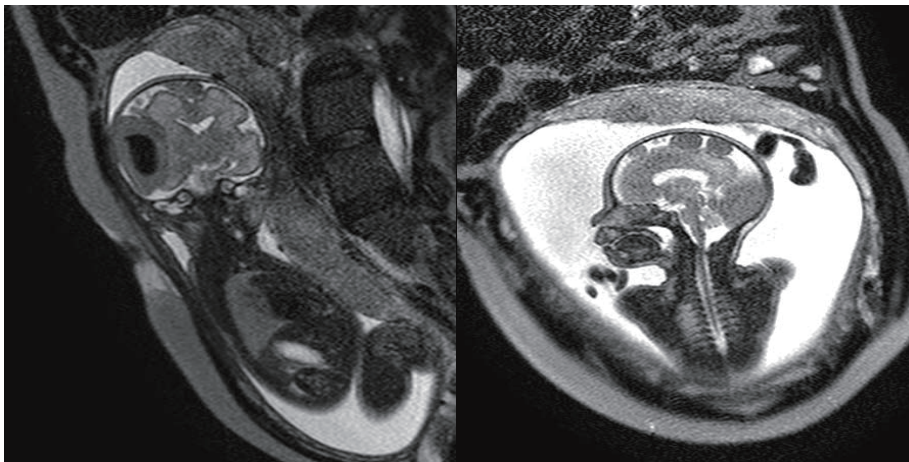


Fig. 1. Fetal MRI at IUP 25week shows well defined extra-axial lesions. Hemorrhagic component is suspected in the lesions.

검사상 Protein C 41% (31-53%), Protein S 58% (36-64%), Factor V 142% (50-150%), Factor X 71% (45-73%), Factor VIII 75% (55-121%), Factor XIII normal, vWF 87% (83-197%)로 연령 기준 정상 소견을 보였다. 안전 검사 상 이상 소견이 없었으며 청성뇌간 반응 검사 결과는 정상이었다.

치료 경과 : 임상적으로 간질발작은 보이지 않았으나 뇌파검사상 featureless background, epileptiform discharge 확인되어 생후 4일째부터 Phenobarbital을 투여

하였다. 생후 14일째 추적 뇌파검사상 featureless background는 지속되나 epileptiform discharge가 소실되었고 이전에 비해 안정화되어, phenobarbital은 점진적으로 감량하여 중단하였다(Fig. 4). 생후 10일째 시행한 뇌 초음파검사 상, 우측 뇌실막밑 종자기질(germinal matrix)의 낭성변화(cystic change) 외에는 이전 초음파 소견과 차이를 보이지 않았다. 생후 18일째 신생아집중치료실에서 퇴원하였으며 이후 신생아과, 소아신경과, 소아신경외과, 소아혈액종양과 외래에서 추적관찰 하였다. 1개월

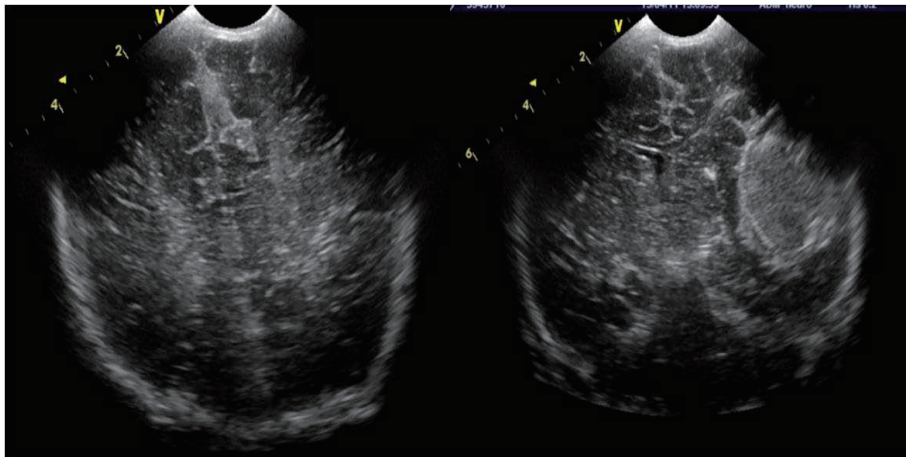


Fig. 2. Brain sonography at 8 hours after birth shows large thrombus in left extra-axial space. Midline shifting of brain to right side due to the thrombus. Thrombus in superior sagittal sinus is also noted. There is no evidence of intraventricular hemorrhage or hydrocephalus.

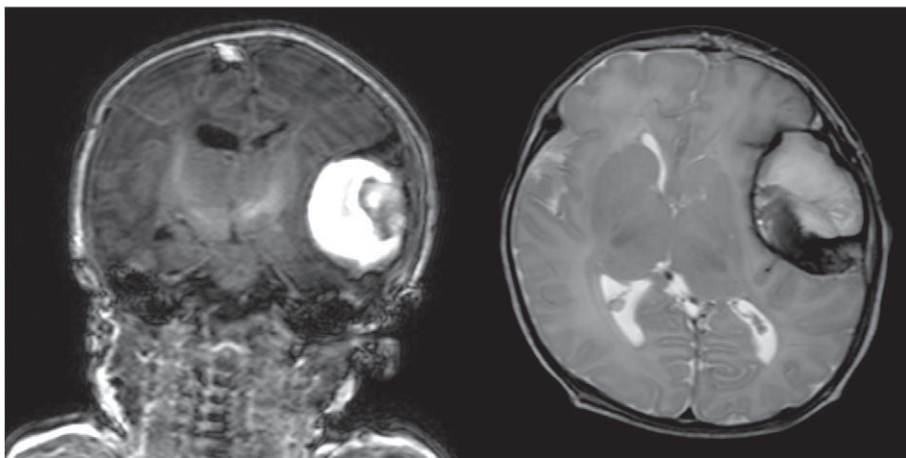


Fig. 3. Brain MRI at 5th day after birth, T1-weighted coronal image (left) and T2-weighted axial image (right), shows large thrombus in left midcranial fossa. It is likely to be located at left sphenoparietal sinus. Abnormally dilated vein of Galen is noted. Another hemorrhage or thrombus in right side vertex is also shown. Superior sagittal and lateral sinuses are patent.

간격으로 뇌 초음파를 시행하였으며 생후 3개월 경 뇌 MRI 검사상 혈전 크기 감소를 확인하였다(Fig. 5). 생후 1개월 경 추적한 혈액 응고인자 검사에서는 이상 소견을 보이지 않았으며, 3개월 경 Protein C 44% (41-67%)로 연령 기준 정상 하한에 근접한 수치를 보여 4개월, 6개월 경 추적한 결과 각각 53%, 69% (48-70%)로 연령 기준 정상 범위를 유지하였다. 생후 5개월 및 1세 경 뇌MRI 추적결과 혈전의 크기는 출생 직후 약 3×2 cm에서 2.5×2 cm 및 2.2×1.7 cm 가량으로 지속적으로 감소하였으며, 추가적인 출혈 및 혈전 발생은 없었다. 출생 당일 이학적 검사 상 보였던 하지의 근 긴장도 상승 소견은 생후 2일째부터 정상화되었다. 1세 경까지 특이 신경학적 증상 및 징후 발현이 없었고 신체 성장 및 운동 발달은 정상이었으나, 언어적

으로 음절 단위 이후의 발달을 보이지 않아, 발달지연 의심 하에 추적 관찰을 지속하였다.

고 찰

국외에서 보고된 신생아 대뇌 정맥동 혈전증 발생율은 연간 10만명 당 2.06-2.69명이나 실제로 진단 장비의 한계 및 임상 증상의 비특이성 등을 고려할 때 실제 발생빈도는 더 높을 것으로 추정된다.^{1-3,8} 대뇌 정맥동 혈전증 환자의 대부분(81%)은 출생 첫날에서 생후 1주 이내에 임상 증상을 보인다.¹¹ 일반 소아 환자에서 두통, 국소 신경학적 징후, 유두부종 등으로 증상 및 징후가 나타나는 것과 달리 신생아에서는 경련, 보챔, 늘어짐, 식이 저하, 무호흡 또는

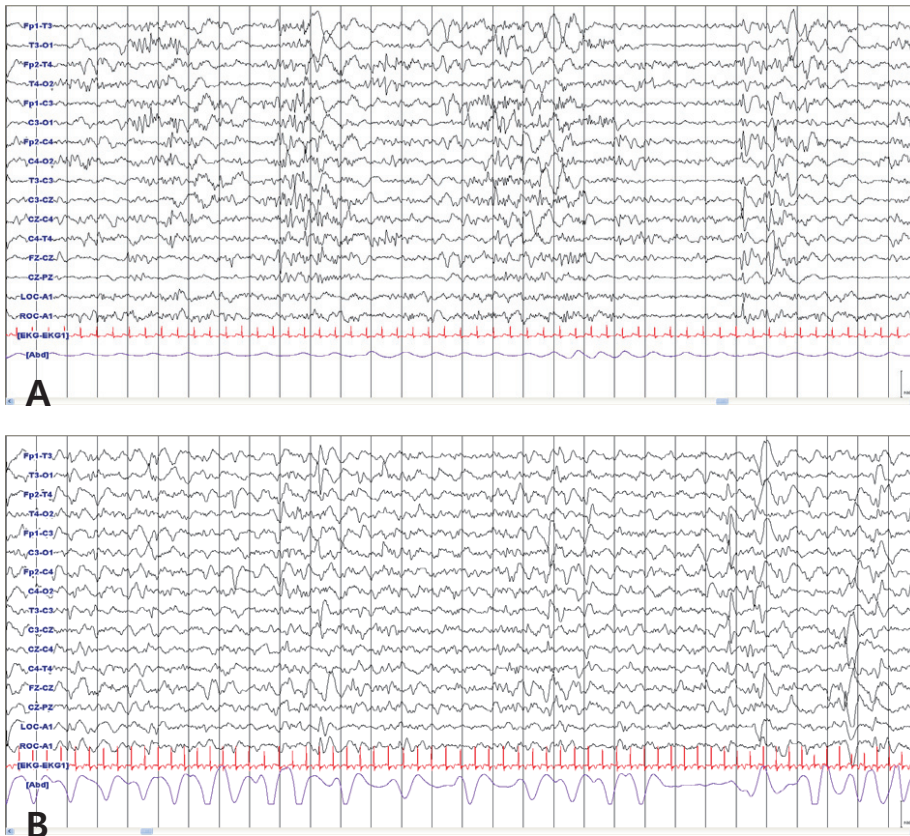


Fig. 4. An Electroencephalography (EEG) taken at 3rd day of birth shows featureless, excessively discontinuous and asynchronous background rhythms and presence of inconsistence asymmetric attenuation on left side of brain. Occasional negative and positive sharp waves are also present (A). An EEG taken at 14th day of birth still shows featureless, excessively discontinuous and asynchronous background rhythms but no persistent asymmetries or electrographic seizures (B).

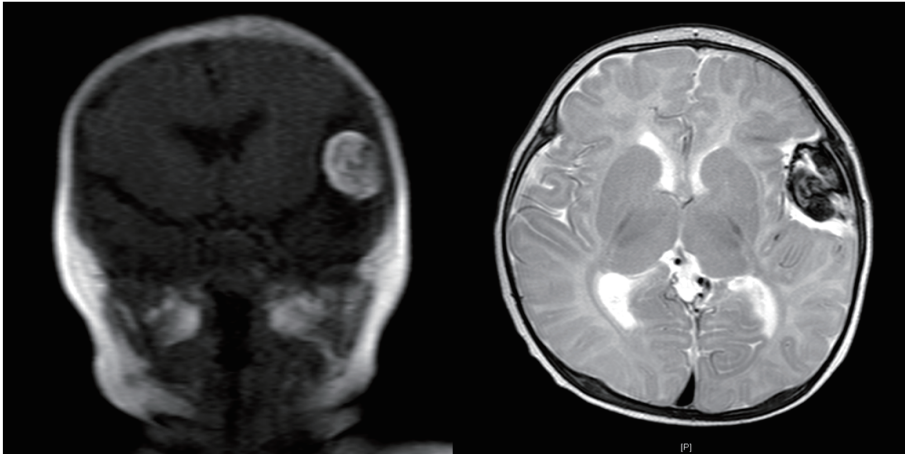


Fig. 5. Brain MRI at 3-month-old, T1-weighted coronal image (left) and T2-weighted axial image (right), shows decreased size of thrombus in left convexity, at sphenoparietal sinus. There is no change of dilated vein of Galen.

근긴장도의 변화 등으로 그 증상이 다양하며 다른 전신 질환과 감별이 어려운 경우가 많다.¹² 국내에서는 출생 후 대뇌 정맥동 혈전증 진단을 받은 신생아 10례의 후향적 분석이 보고된 바 있으며 늘어짐, 근긴장 저하, 경련 등의 증상을 보였다.¹⁰

정맥동 혈전증이 진단된 대부분의 사례에서는 (61-84%) 주산기 가사, 분만 합병증, 탈수, 신생아 폐혈증 등 급성 전신질환이 동반되어 있었다. 프로트롬빈 인자 이상 역시 신생아 대뇌 정맥동 혈전증의 위험인자로 추정되고 있다. International Pediatric Stroke Study에서 진행한 후향적 연구에서 프로트롬빈 인자 이상이 약 10%의 환자에게서 보고되었던 바 있으나 위험인자 관계는 분명하지 않았다.⁹ 선천적 프로트롬빈 인자 이상 중 Factor V Leiden 돌연변이가 4-6%로 가장 흔하며, Protein C와 S 결핍은 각각 0.023%와 0.037%로 비교적 드문 빈도를 보였다.¹³ International Society of Thrombosis and Hemostasis에서는 혈전 성향을 보이는 신생아에 대해 모든 유전적 프로트롬빈 인자 패널을 검사할 것을 권고하기도 하였다.¹⁴ 본 사례에서는 출생 직후 시행한 일반혈액 검사 및 혈액응고 검사, 출생 10일째 시행한 응고인자 검사상 특이 소견을 보이지 않았고, 생후 3개월 경 Protein C 수치가 정상 하한 범위로 상대적 감소를 보여 6개월 경 까지 추적을 지속하였으나, 정상 범위 내로 유지되었다.

산전 초음파 상 정맥동 혈전증이 진단된 경우는 원인은 확실히 밝혀지지 않았지만 정맥동의 기형과 연관되었을 가능성이 높다는 국외의 사례연구들이 보고되었다.¹⁵ 대뇌 정맥동의 위치 별 발생빈도는 시상정맥동 및 가로정맥동(transverse sinus)이 약 90%를 차지하고 있으며, 다발성으로 발생하는 경우도 약 50-70%로 보고되었다.^{16, 17} 국내 사례에서도 시상정맥동과 가로정맥동 외에는 1례에서 직정맥동(Straight sinus)을 포함하였다. 본 사례에서는 비교적 드문 위치인 접두정 정맥동(Sphenoparietal sinus) 혈전이 확인되었다.

2012년 발표된 신생아와 소아의 항혈전치료에 관한 CHEST guideline에서는 유의한 뇌출혈이 동반되지 않은 대뇌 정맥동 혈전증에서 헤파린 혹은 저분자량 헤파린 치료를 시행할 수 있고, 저분자량 헤파린 혹은 비타민K 투여 등으로 적어도 3개월 간 항응고치료를 유지할 것을 권고하고 있다. 또한 출혈이 동반된 환자에서도 혈전의 증가가 확인되면 항응고치료를 시행할 것을 권고한다.¹⁸ 다만 이 권고안은 성인에서는 무작위대조시험 결과에 근거하고 있으나 소아 및 신생아에서는 사례보고에 근거하고 있어, 향후 소아 및 신생아에서도 치료법 확립을 위하여 무작위 대조시험이 필요한 실정이다.

본 사례의 경우, 출생 전 태아 초음파 및 MRI 검사상 비교적 큰 크기의 정맥동 혈전증이 진단되어 출생 후 신생아

에서 심각한 신경학적 이상 증상 및 후유증이 발생할 가능성이 높다고 예견되었으나, 출생 후 시행한 뇌 초음파 검사에서는 이미 측두엽 좌측 혈전의 크기가 산전 초음파 상의 4×2.9 cm 에서 3×2 cm으로 감소되었고, 재태 25주 경 시행한 태아 MRI 상에서는 상시상 정맥동에 1.5×1 cm 크기의 2개의 혈전을 비롯한 다발성 혈전이 있었으나 출생 후에는 1×0.5 cm 1개로 크기 및 개수가 감소하였다. 출생 후 활력징후 및 신경학적 소견 역시 특이한 이상 징후를 보이지 않았고, 단기적으로 추적한 초음파검사 상 혈전의 크기가 증가하지 않았으며, 대뇌 정맥동 내 혈류 흐름이 정상이었다. 추가적인 증상 및 징후 발생이 없어 항응고치료를 시작하지 않았으며 보존적 치료만 제공하고 경과를 관찰하였다. 또한, 신생아에서, aPTT 수치 확인 목적의 잦은 채혈은 수혈이 필요할 정도의 혈액 소실을 야기할 가능성이 높으므로, 이 역시 고려해야 할 부분이었다. 그러나 출혈 발생 가능성 때문에 대뇌 정맥동 혈전증에 대한 항 응고치료를 유보하는 것은 바람직하지 않다고 대규모 연구에서 보고되었으며,¹⁹ 본 사례에서도 항 응고치료를 시행했을 경우 혈전의 크기 감소 속도의 변화 및 장기적인 예후에 영향을 미칠 가능성은 충분히 있을 것으로 사료된다. 따라서 향후 신생아 대뇌 정맥동 혈전증에서 항 응고치료를 시행하는 기준에 대한 연구 및 논의가 필요하며, 치료제로 저분자량 헤파린 확보도 고려해야 할 것이다.

References

- 1) Deveber G, Andrew M, Adams C, Bjornson B, Booth F, Buckley DJ, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children. *N Engl J Med* 2001;345:417-23.
- 2) Wasay M, Bakshi R, Bobustuc G, Kojan S, Sheikh Z, Dai A, Cheema Z. Cerebral venous thrombosis: analysis of a multicenter cohort from the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:49-54.
- 3) Heller C, Heinecke A, Junker R, Knofler R, Kosch A, Kurnik K, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. *Circulation* 2003;108:1362-7.
- 4) 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.
- 5) Golomb MR, deVeber GA, MacGregor DL, Domi T, Whyte H, Stephens, et al. Independent walking after neonatal arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis. *J Child Neurol* 2003;18:530-6.
- 6) Hetherington R, Tuff L, Anderson P, Miles B, Deveber G. Short-term intellectual outcome after arterial ischemic stroke and sinovenous thrombosis in childhood and infancy. *J Child Neurol* 2005;20:553-9.
- 7) Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain* 2005;128:477-89.
- 8) Berfelo FJ, Kersbergen KJ, van Ommen CH, Govaert P, van Straaten HL, Poll-The BT, et al. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis from symptom to outcome. *Stroke* 2010;41:1382-8.
- 9) Jordan LC, Rafay MF, Smith SE, Askalan R, Zamel KM, deVeber G, et al. ; International Pediatric Stroke Study Group. Antithrombotic treatment in neonatal cerebral sinovenous thrombosis: results of the International Pediatric Stroke Study. *J Pediatr* 2010;156:704-10.
- 10) Yun Ju Lim. Clinical characteristics and prognosis of cerebral sinovenous thrombosis in neonate[dissertation]. *Ajou Univ.*; 2010.
- 11) Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Carvalho KS, Golomb MR. Cerebral sinovenous thrombosis in the neonate. *Arch Neurol* 2006;63:405-9.
- 12) Carvalho KS, Bodensteiner JB, Connolly PJ, Garg BP. Cerebral venous thrombosis in children. *J Child Neurol* 2001;16:574-80.
- 13) Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Seminars in Perinatology* 2009;33:52-65.
- 14) Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Muntean W. et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002;88:155-6.
- 15) Laurichesse Delmas H, Winer N, Gallot D, Lopes K, Perrotin F, Fluncker S, et al. Prenatal diagnosis of thrombosis of the dural sinuses: report of six cases, review of the literature and suggested Management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:188-98.
- 16) Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain*

- 2005;128:477- 89.
- 17) Nwosu ME, Williams LS, Edwards-Brown M, Eckert GJ, Golomb MR. Neonatal sinovenous thrombosis: presentation and association with imaging. *Pediatr Neurol.* 2008;39;155-61 .
- 18) Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141;e737S-e801S.
- 19) Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008;118: 1373-82 .

= 국 문 초 록 =

소아의 대뇌 정맥동 혈전증은 매우 드문 질환이지만 신생아에서는 상대적으로 빈도가 높다. 본 질환은 신생아 경련을 유발하는 주요한 원인질환 중 하나이며, 장기적인 신경학적 손상을 일으킬 가능성이 높다. 현재까지 국내에서는 출생 후 진단된 신생아 대뇌 정맥동 혈전증 10례의 후향적 분석이 보고되었으나, 출생 전부터 진단하여 지속적인 추적관찰을 경험한 사례는 보고된 바가 없다. 저자들은 출생 전에 진단되어 중증 신경학적 후유증 발생이 예견되었던 대뇌 정맥동 혈전증 환아를 출생 직후부터 1년간 추적 관찰한 결과, 항 응고치료 없이 혈전의 크기 및 개수가 유의하게 감소함을 확인하였으며 양호한 임상적 경과를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어 : 대뇌 정맥동 혈전증, 신생아, 신생아 경련