

Kasabach-Merritt 증후군의 수술적 치험례

배준성 · 최윤석 · 임진수

가톨릭대학교 의과대학 성형외과학교실

Surgical Experience of the Kasabach-Merritt Syndrome

Joon Sung Bae, M.D., Yun Seok Choi, M.D.,
Jin Soo Lim, M.D.

Department of Plastic Surgery, The Catholic University of
Korea, College of Medicine, Gyeonggi, Korea

In 1940, Kasabach and Merritt first described the association of a large vascular tumor and thrombocytopenia and termed this Kasabach-Merritt(KM) syndrome. It is characterized by a rapidly enlarging vascular anomaly and consumptive coagulopathy with thrombocytopenia, prolonged prothrombin time and partial thromboplastin time, hypofibrinogenemia, and the presence of D-dimer and fibrin split product, with or without microangiopathic hemolytic anemia. This is a potentially life-threatening condition with mortality rates from 20 to 30% as a result of severe sepsis, coagulopathy, or invasion of vital organs. Treatment modalities are corticosteroids, interferon alfa-2a or 2b, chemotherapy(vincristine, cyclophosphamide, etc.), aspirin, dipyridamole, compression, radiation therapy, embolization of feeding vessels and surgical excision. A standard treatment regimen for KM syndrome has not been established and most reports on definitive management of these complex vascular lesions have been anecdotal, involving small numbers of patients. The authors have successfully treated a patient of KM syndrome with actively bleeding huge hemangioma by surgical excision. They present it with the review of articles.

Key Words: Kasabach-Merritt syndrome, Hemangioma, Surgical excision

Received October 21, 2004

Revised July 27, 2005

Address Correspondence: Jin Soo Lim, M.D., Department of Plastic & Reconstructive Surgery, St. Vincent's Hospital, 93-6 Jidong, Paldal-gu, Suwon, Gyeonggi-do 442-723, Korea. Tel: 031) 249-7206 / Fax: 031) 241-0005 / E-mail: prsdrjim@yahoo.com

* 본 논문은 2004년도 제 57차 대한성형외과학회 추계학술대회에서 구연발표 되었음.

I. 서론

Kasabach-Merritt 증후군은 급속하게 자라는 거대 혈관종, 혈소판 감소증, 자반증, 출혈경향, 세관이상성 용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia) 및 급성 또는 만성 소모성 혈액 응고 장애 등을 특징으로 하는 드문 질환이다. 전체 혈관종의 약 1% 정도를 차지하며 신생아나 소아에서 주로 관찰되고, 남녀의 빈도차이는 없는 것으로 알려져 있다.¹ 1940년에 Kasabach와 Merritt가 이 질환에 대한 증례를 처음으로 보고한 이래로 많은 증례가 보고되었으며, 국내에서는 이후 지금까지 약 35례가 보고되어 있으나, 수술적 절제로 호전을 보인 증례는 아직 보고된 바가 없다. 본 교실에서는 Kasabach-Merritt 증후군 환아에서 일반적인 지혈 방법으로 출혈이 조절되지 않는 액와부의 거대 혈관종을 수술하여 좋은 결과를 얻었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증례

환아는 가족력상 특별한 이상이 없이 첫 번째로 출생한 남아로 임신 38주에 정상 질식 분만으로 출생하였으며, 임신 및 분만 중 특별한 문제는 없었다. 출생 시 체중은 2810g이었으며, 생체 징후 및 전신 상태는 양호하였으나, 우측 액와부에 직경 6cm 크기의 유연하고 돌출되어 있는 적자색의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 출생 시 혈액검사상 백혈구 14,000/mm³, 혈색소 13.7 mg/dL, 혈소판 86,000/ μ l, prothrombin time(PT) 14.6초, partial thromboplastin time(aPTT) 44.6초로 혈소판의 감소와 혈액 응고시간이 연장되어 있었으며, 간 기능, 신 기능, 전해질 검사 및 단순 흉부, 복부 X-선 검사 등은 정상 소견을 보이고 있었다. 생후 3일째 혈색소 10.5 mg/dL, 혈소판 27,000/ μ l, PT 15.0초, aPTT 50.7초, fibrinogen 95 mg/dL, D-dimer(+), anti-thrombin III 136, fibrin degrading protein(FDP) 86 μ g/dL로 소모성 혈관내 응고장애 소견을 보였다. 출생시에 비해 액와부 종괴의 크기는 다소 증가하였으며 내부에서 반상출혈이 관찰되었고, 초음파, 컴퓨터단층촬영 및 Tc-99m



Fig. 1. A rapidly growing vascular lesion of the left axillary area 2 days after the birth. It presents a well demarcated, firm, warm, violaceous tumor measuring approximately 6 × 5 cm.

RBC scan상 혈관종에 해당하는 소견을 보이고 있었다(Fig. 2). 간 수치의 상승과 더불어 약간의 황달 증상을 보이고 있었으나, 간 및 비장의 병변은 관찰되지 않았다.

간헐적으로 농축 적혈구, 농축 혈소판을 수혈하면서, 생후 2일부터 경구 prednisolone(2 mg/kg/day) 및 dipyridamole(5 mg/kg/day)제제를 7일간 투여하였으나, 혈소판 수치의 유의한 상승 및 혈관종 크기의 감소가 관찰되지 않아 prednisolone을 5 mg/kg/day로 증량하여 투여하였다. 생후 약 2주 후부터 혈소판 수치가 상승하였고, 생후 약 4주부터는 혈소판, 혈색소, 및 혈액응고 시간 등이 정상 범위로 안정화되었으나, 전반적으로 혈관종 크기에는 큰 변화가 없었다. 생후 6주째 혈관종의 크기 및 성상이 출생시에 비해 다소 퇴축된 양상을 보이고 있었으나, 생후 7주째 혈관종 표면의 궤양에서 지속적 출혈이 발생하여 응급실에 내원 후 압박요법 및 냉각요법, 및 1:100,000 epinephrine 거즈요법 등의 방법으로 지혈을 시도하였으나 지혈되지 않고 지속적으로 과다 출혈의 양상을 보였으나 농축적혈구 및 혈소판 수혈을 시행한 후 실험혈로 인한 전신양상은 호전되었다. 수술적인 종괴 절제

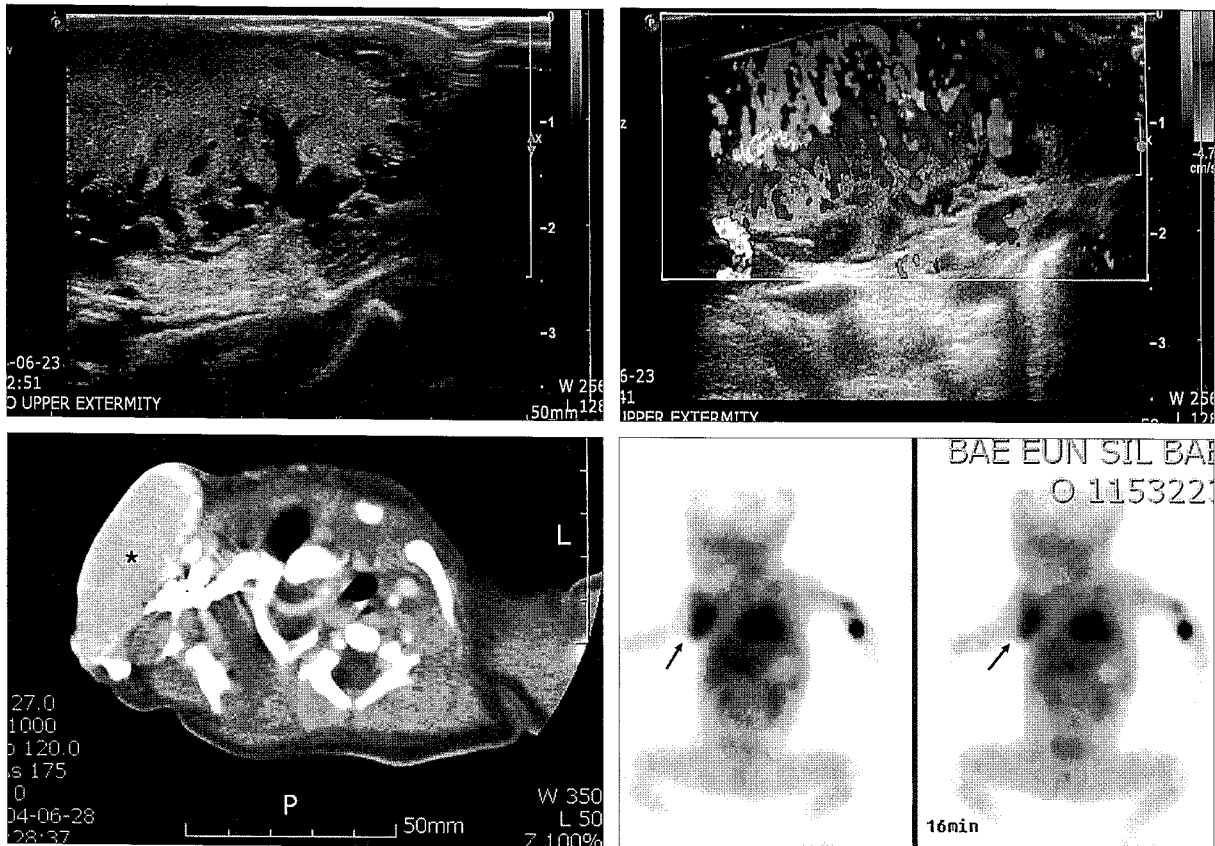


Fig. 2. (Above, left) A ultrasonography show a large lobulated hyperechoic mass. (Above, right) Color Doppler sonogram shows prominent blood flow in the mass. (Below, left) CT scan shows a large, well defined mass with a peripheral enhancement that spreads toward the center. (Below, right) Whole body scan with Tc-99m labeled RBC shows a mass of increased accumulation of Tc-99 m RBC in Right axilla(arrow).

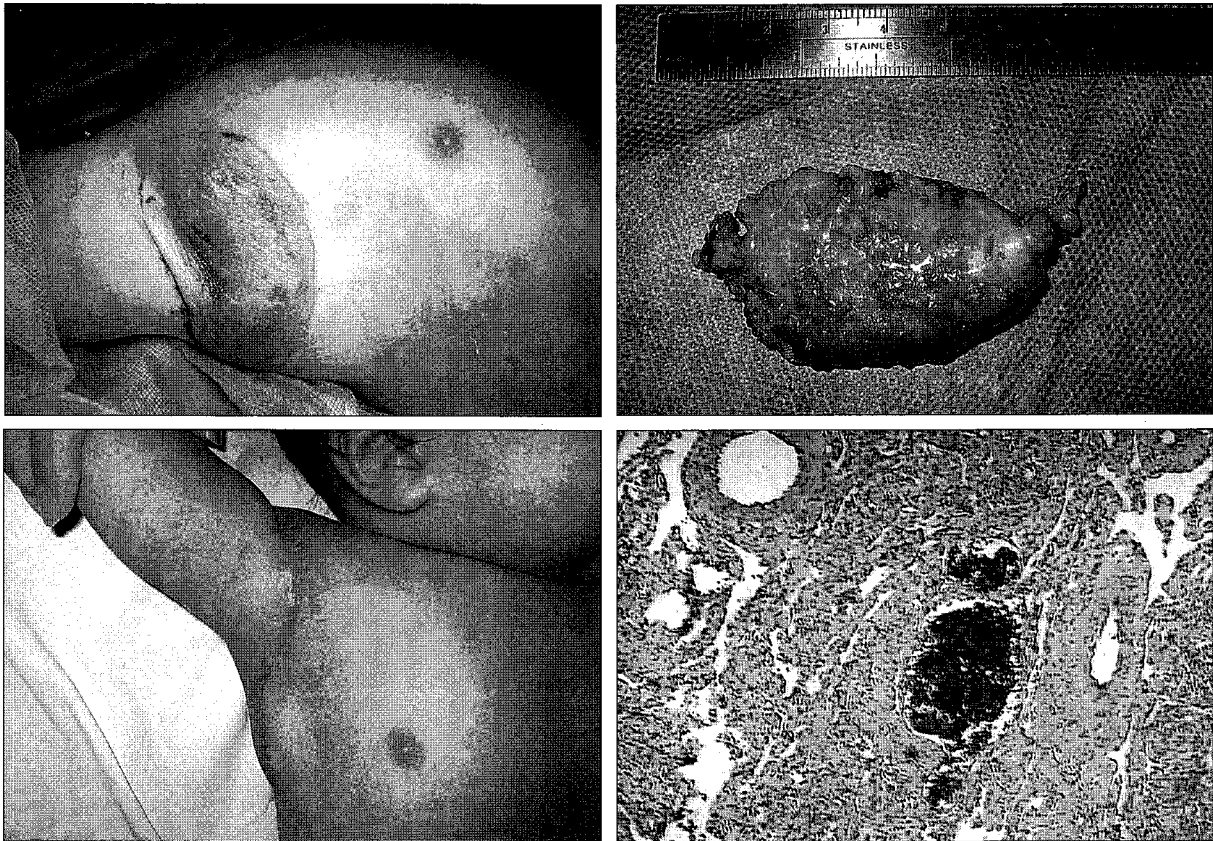


Fig. 3. (Above, left) A actively bleeding hemangioma at 2 months of age. (Above, right) A surgically excised hemangioma. (Below, left) A postoperative view at 2 weeks. (Below, right) A microscopic view of the hemangioma shows dilatation of vessels and proliferation of endothelial cells surround the dilated vessels(H&E, $\times 40$)

시 추가적인 출혈의 위험성이 있었으나 혈관종 표면의 껍질로부터의 지속적인 출혈 및 향후 출혈의 재발을 막기 위해 응급으로 수술적 절제를 시행하였다(Fig. 3. Above, left). 혈관종은 진피와 피하 지방층에 위치하고 있었으며, 주된 영양 혈관은 광배근과 대흉근 사이에서 나오는 액와 동맥의 분지였다. 혈관종의 영양 혈관을 모두 결찰하고, 혈관종을 완전히 절제한 후, 피부피판을 전진하여 피부를 봉합하였다(Fig. 3. Above, right). 절제한 종괴의 조직소견상 혈관 내피세포가 매우 증식되어 있었고, 증식된 세포들 사이에 다양한 크기의 모세혈관이 관찰되었다(Fig. 3. Below, right).

수술 후 환아는 술전과 동일하게 경구 prednisolon 5 mg/kg/day 및 dipyridamol 5 mg/kg/day를 약 2주간 지속적으로 복용하였으며, 감소된 혈색소와 혈소판 수치를 회복하기 위해 수술 직후 농축 적혈구와 농축 혈소판을 한 차례 투여 한 후, 술후 3일째부터 정상적인 수치를 회복하였고 특별한 합병증 없이 술후 2주째 퇴원하였다(Fig. 3. Below, left).

III. 고 찰

혈관종은 영아의 3-8%에서 발견되는 흔한 피부병변으로 대개의 경우 3-8개월경까지는 빠르게 자라다가 6-13개월 간의 무성장기를 거친 후 5-8세까지 서서히 자연 쇠퇴하는 경과를 취하여 5세까지는 약 50%, 7세까지는 약 70% 소멸하며, 나머지 환자에서는 약 10-12세까지 지속적으로 퇴화가 진행되는 것으로 알려져 있다.² Kasabach-Merritt 증후군 환자에서는 혈관종 자체가 혈소판 감소증 및 소모성 혈액응고장애를 초래하고, 약 20-30%에서는 전신적 폐혈증, 혈액응고장애, 혹은 중요 장기로의 침범으로 인해 사망하는 것으로 보고되고 있다.³ 이러한 Kasabach-Merritt 증후군이 발생하는 기전으로 정상적인 혈관벽은 내피하 조직에 의해 혈전 생성작용을 방지하고 있으나, 혈관종의 경우는 내피조직의 이상 구조와 이상 혈류에 따른 내피 세포의 국소적 손상으로 혈전 생성 방지작용이 억제되어 Hageman factor를 활성화하고 혈소판을 응집시키면서 thromboplastic substance를 노출시켜 혈관종 내에서 부분적인 혈액 응고와 섬유소 용해의 경로를 모두 활성화시켜 범발성 혈관 내 응

고 이상증이 발생하는 하는 것으로 알려져 있다.^{1,3-5}

Kasabach-Merritt 증후군의 치료에 대한 정형화된 방법은 없으나, 스테로이드 제제, Aspirin 및 Dipyridamole과 같은 항혈소판제제, Heparin, 방사선 요법, Interferon alfa 제제, Cyclophosphamide와 Vincristine과 같은 화학 요법, 항섬유소용해제, 영양 혈관의 선택적 절찰, 종괴의 압박, 및 수술적 절제 등이 소개되어 있다.¹⁻⁵ 스테로이드는 혈관중에 대해 처음으로 선택되는 치료 방법의 하나로 그 작용기전은 다양한 작용들의 복합적인 효과로 생각되는데, 특히 외인성의 vasoactive amine에 대한 예민도의 증가와 혈관 형성기능의 억제로 혈관중의 퇴행을 촉진시키며 섬유소 용해를 억제하는 것으로 알려져 있다.⁵ 그러나, 스테로이드 단독요법 만으로는 치료 효과가 부족하거나 없는 경우가 많아서 다른 요법과의 병행 치료가 흔히 요구된다.^{3,4,6} Aspirin과 Dipyridamole은 항 혈소판제제로 혈관 내 혈소판의 응집을 감소시키면서 혈소판의 소모를 막는 역할을 하며, steroid와 병행하여 투여 시 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.^{2,5} Heparin은 Antithrombin III의 활동을 증가시켜 섬유소원의 소모를 줄이며, 농축 혈소판, 신선 혈장 등과 함께 사용하여 소모성 응고장애를 조절하는데 효과적으로 사용된다.³ 방사선 요법은 혈관중내 혈전을 만들어 혈관 폐쇄를 일으켜 혈관중의 퇴행을 유도하는데, 과거에는 증상의 개선을 목적으로 하여 흔히 사용되어 왔으나, 성장판, 생식선, 갑상선, 그리고 피부의 손상 및 이차적인 악성종양의 발생 등에 대한 잠재적 위험 때문에 사용에 주의를 요한다.^{4,7} 여러 혈관질환의 치료에 효과가 인정된 Interferon alfa(IFN- α)는 혈관 내피 세포의 증식과 혈관 신생을 억제하는 기전에 의해 혈관중을 퇴축시키는 것으로 보고되어, 현재는 IFN- α 2a 와 2b가 사용되고 있으나,^{2,3} IFN- α 는 중대한 신경학적 독성을 일으킬 수 있고, 최근의 한 연구에서는 IFN- α 로 치료한 환자의 26명 중 5명에서 경련성 양측마비가 발생했다고 보고하고 있다.³ Cyclophosphamide 및 Vincristine을 포함한 화학요법은 혈관 내피세포를 파괴하고 혈관 신생을 억제하는 작용을 하며, 스테로이드에 반응하지 않는 급격히 커지는 혈관중의 치료에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.² ϵ -aminocaproic acid와 같은 항섬유소용해제는 병변내 혈전 형성을 촉진함으로써 이상 혈관내의 혈류량을 감소시키는 작용을 하며, 심각한 응고 이상이 발생한 환자의 치료에 사용할 수는 있으나 광범위한 혈전 형성으로 신부전이 발생할 위험이 있다.⁵ 영양 혈관에 대한 선택적 색전술로 효과를 본 경우가 보고되고 있으나 여러개의 영양 혈관이 있는 경우 시행하기 어렵고, 색전술 시행 후 측지 혈관이나 재관류가 생길 수 있으며, 혈관 조영술로 인한 출혈 및 패혈증 등의 위험이 발생할 수 있다.⁸ 혈관중에 대한 압박법은 사지에 생긴 혈관중에 대해 시행

할 수 있는 보조요법이며, 수혈은 응고인자의 소모를 촉진하여 출혈을 조장할 수 있으므로, 응고장애가 지속되고 위장관 출혈과 같은 심각한 출혈의 증거가 있는 경우에 선택적으로 시행해야 한다.³ 혈관중에 대한 수술적 절제는 질환의 유발 원인을 근본적으로 제거한다는 점에서 가장 신속하고 효과적이거나 혈소판 감소증과 혈액응고장애가 심할 경우 출혈의 위험이 있고, 크기가 거대하거나 혈관중의 위치에 따라 기술적으로 어려운 경우가 있으며 감염증 등의 문제가 있을 수 있다. 그러나 최근 기술의 발전과 기능 및 미용적 측면을 고려할 때 병변의 조기 절제에 대한 관심이 증대되고 있다.⁴

이상의 문헌고찰 및 본 저자들의 증례를 통해 Kasabach-Merritt 증후군에 대한 일반적인 치료는 먼저 경구 Prednisolone(2-3 mg/kg/day로 시작하여 1주일 내 혈소판 수치가 50,000/ μ l 이상 상승하거나 유의한 종괴크기의 감소가 없을 시 5 mg/kg로 증량) 및 dipyridamole(5 mg/kg/day)으로 시작하며 2주간 치료에도 반응이 없을 시에는 1차 투여약을 중단하고 2차적으로 Interferon- α 2a or 2b(3 million IU/m²/day) 피하주입을 시도하며 IFN 치료 3개월까지 효과가 없을 경우 화학요법, 선택적 혈관 색전술, 방사선요법, 외과적 절제 등을 사용할 수 있으며, 치료 중 환자의 상태에 따라 적절한 수혈 및 항응고제의 투여 또한 필요하다.^{2,5,8} 그러나 본 증례와 같이 혈관중 표면의 궤양으로부터의 출혈이 일반적인 방법으로 지혈되지 않는 경우 수술로 혈관중을 제거함으로써 종괴로부터의 추가적인 출혈의 가능성을 예방하고 질환의 근본원인을 제거한다는 측면에서 좋은 치료 방법이 될 수 있다고 판단된다. 물론 수술 중 추가적인 출혈의 위험성과 감염 및 혈종과 같은 부작용이 있을 수 있으나 종괴의 영양혈관을 조심스럽게 바리, 절찰하고 수술 후 항생제 치료와 배액관 삽입으로 충분히 예방할 수 있다고 판단된다. 본 저자들은 혈관중의 성공적인 절제 후 혈소판, PT, aPTT, fibrinogen, D-dimer와 같은 소모성 혈관 내 응고장애의 판단 지표들의 수치가 술후 3-4일 사이에 급격히 회복되는 결과를 확인할 수 있었고, 이는 스테로이드 치료에서 관찰할 수 있는 점진적인 변화와는 차이를 보였다. 또한 미용적 측면에서도 만족할 만한 결과를 얻을 수 있었다. 따라서, Kasabach-Merritt 증후군 환자에서 혈관중의 수술적 절제는 혼합 치료의 한 모델로서 좋은 치료 효과를 보일 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Enjolras O, Wasseff M, Mazoyer E: Infants with Kasabach-Merritt phenomenon do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 130: 631, 1997

2. Larsen EC, Zinkham WH, Eggleston JC, Zitelli BS: Kasabach-Merritt syndrome: Therapeutic consideration. *Pediatrics* 79: 971, 1987
3. Wananukul S, Nuchprayoon I, Seksarn P: Treatment of Kasabach-Merritt syndrome: a stepwise regimen of prednisone, dipyridamole, and interferon. *Int J Dermatol* 42: 741, 2003
4. George M, Singhal V: Successful Surgical Excision of a Complex Vascular Lesion in a Infant with Kasabach-Merritt Syndrome. *Pediatr Dermatol* 19: 340, 2002
5. Hall GW: Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 112: 851, 2001
6. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB: Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 104: 1616, 1999
7. Mitsuhashi N, Furuta M, Sakurai H: Outcome of radiation therapy for patients with Kasabach-Merritt syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 1997, 467
8. Park J, Yang WY, Yang YM, Lee DH, Choi WS.: A case of Kasabach-Merritt syndrome with generalized hemorrhagic diathesis. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 109: 1177, 1999