

소아 용혈성요독증후군에서 ADAMTS13 활성도의 변화

포천중문의과대학교 분당차병원 소아과학교실¹, 임상의학연구소², 내과학교실³,
서울대학교 의과대학 소아과학교실⁴

이초애¹ · 김남근² · 장문주³ · 오도연³ · 이준호¹ · 정해일⁴ · 이선주² · 박혜원¹

= Abstract =

ADAMTS13 Activity in Childhood Hemolytic Uremic Syndrome(HUS)

*Department of Pediatrics¹, Institute for Clinic Research², Department of Medicine³,
Pochon CHA University College of Medicine, Sungnam, Korea
Department of Pediatrics⁴, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea*

Cho Ae Lee, M.D.¹, Nam Keun Kim, M.D.², Moon Ju Jang, M.D.³, Do Yeon Oh, M.D.³,
Jun Ho Lee, M.D.¹, Hae Il Cheong, M.D.⁴, Sun Ju Lee, M.D.² and Hye Won Park, M.D.¹

Purpose : HUS usually occurs in children after infection with shiga toxin-producing microorganism(D+HUS). In contrast, non-postdiarrheal(D-) HUS occurs at any age and has a high rate of relapse and a poor prognosis. The clinical presentation of D-HUS is similar to that of thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP). Recently severe deficiencies of ADAMTS13 were reported not only in TTP and D- HUS but also in D+ HUS during their acute phase. The purpose of the study is to evaluate the plasma ADAMTS13 activity in D+ and D-HUS.

Methods : Nineteen children with HUS(D+ HUS 12 and D- HUS 7) were enrolled. The assays of plasma ADAMTS13 activity were performed during the acute stage in the D+ HUS and at various stages of relapsing courses in the D- HUS patients by multimer assay, based on electrophoresis.

Results : The median plasma activity of ADAMTS13 in D+ HUS and D- HUS were 80.9%(37.8-132.4%) and 53.9%(1.0-94.1%), respectively, which were not statistically significantly different from control(86.4%, 34.2-112.3%)(*P*>0.05). One boy with D- HUS had severe deficiency of ADAMTS13(1.0%). His platelet count was normalized temporarily by fresh frozen plasma infusion.

Conclusion : We have demonstrated that there is no significant difference of the plasma ADAMTS13 activity between D+ HUS, D- HUS and control. We detected severe deficiency of ADAMTS13 in one boy who presented with relapsing episodes of D- HUS. ADAMTS13 deficiency should be considered in the subgroup of D- HUS especially with early onset and recurrent courses. Plasma therapy can be beneficial in this subgroup. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol 2006;10:109-118*)

Key Words : ADAMTS13, HUS, VWF, TMA, USS

이 논문은 2004년 서울의대 발전기금 연구비 지원에 의한 것으로 2005년 제 9차 아시아신장학회에서 포스터 발표하였음

접수 : 2006년 5월 2일, 승인 : 2006년 5월 17일

책임저자 : 박혜원, 성남시 분당구 야탑동 351 포천중문의과대학교 소아과학교실

Tel : 031)780-5233 Fax : 031)780-5239 E-mail : parkhyewon@dreamwiz.com

오도연, 성남시 분당구 야탑동 351 포천중문의과대학교 내과학교실

Tel : 031)780-5217 Fax : 031)780-5219 E-mail : doh@cha.ac.kr

서 론

용혈성요독증후군(hemolytic uremic syndrome; 이하 HUS)은 미세혈관 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 급성 신부전을 특징으로 하는 질환으로 영아나 어린 소아의 급성 신부전의 가장 흔한 원인이다[1, 2]. 이 질환은 다양한 원인과 발생기전 및 예후를 갖는 질환군으로, 설사를 전구 증상으로 하는 전형적인 형(postdiarrheal HUS; 이하 D+ HUS)과 그렇지 않은 형(non-postdiarrheal HUS; 이하 D- HUS)으로 나눌 수 있다[1-3]. 이 중 D+ HUS는 장출혈성대장균(*enterohemorrhagic Escherichia coli*)이나 *Shigella dysenteriae*에 의한 대장염 후, 생산된 shiga 독소 또는 shiga-like 독소가 전신의 혈관 중 특수한 당지질(glycolipid) 수용체를 많이 가진 신혈관 내피 세포에 결합하여, 신혈관 내피 세포가 손상되고 혈전이 생겨서 발생한다[4]. 반면에 D- HUS는 특이한 전구 증상 없이 발병하며 성인이나 연장아에서 흔하고 예후가 D+ HUS에 비해서 나쁜 것으로 알려져 있다. 재발 빈도가 높고 가족력이 있는 경우가 많으며, 가족성인 경우 상염색체 우성 또는 열성으로 유전되는 경우도 있다. 산발적으로 발생하는 D- HUS의 경우는 경구 피임약, cyclosporine, mitomycin C 등의 약제나 Chickenpox, Coxsackie B virus, *Streptococcus pneumoniae* 등의 감염 및 그 외 Kawasaki disease, 임신, 신장 및 골수 이식, 종양, AIDS 등 여러 원인에 의해 발생하지만 아직 그 기전은 확실하지 않다[5]. HUS의 병리 소견은 혈전성 미세혈관 병증(thrombotic microangiopathies; 이하 TMA)이며, 유사한 병리 소견과 임상 경과를 나타내며 뇌를 주로 침범하는 혈전성 혈소판 감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura; 이하 TTP)도 HUS와 동일한 범주의 질환으로 여겨지고 있다[5-7]. 특히 D- HUS의 경우 D+ HUS와 TTP 사이의 질환으로 생각되고 있다[5-7]. TTP의 중요한 병

인으로는 미세혈관계 내피 세포의 손상에 의한 혈소판의 과응집과 혈전 형성이 알려져 있다. TTP 환자의 혈장에는 비정상적으로 큰 분자량의 본빌레브란트 인자 다량체(unusually large von Willebrand factor multimer; 이하 UL-VWF multimer)가 관찰되며, UL-VWF multimer는 혈소판과의 접착력이 상당히 커서 혈전을 형성하는 주된 원인이 된다. 아울러 VWF를 분해하는 효소로 VWF-cleaving protease로 알려졌던 ADAMTS13(a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, 13)의 활성의 결핍 또는 억제인자(inhibitor)로 작용하는 자가항체에 의한 활성도 저하가 UL-VWF 발생의 원인으로 생각된다[8]. 이러한 비정상적인 UL-VWF는 D+ HUS를 포함한 HUS 환자에서도 발견되며, ADAMTS13 활성도 감소가 HUS의 병인으로도 강력히 의심되는 바[9, 10], 이에 본 연구에서는 소아 HUS 환자에서 ADAMTS13 활성도의 변화를 측정하고 정상 소아군의 활성도와 비교, 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 4월부터 2005년 8월까지 HUS로 진단되어 포천중문의대 분당차병원으로 검사가 의뢰되어진 19명의 환아와 같은 기간에 포천중문의대 분당차병원 외래를 방문한 정상 대조군 19명의 혈장에서 ADAMTS13 활성도를 측정하여 비교하였다. 활성도가 감소된 경우에는 억제인자 검사와 가족의 ADAMTS13 활성도도 측정하였다.

2. 방법

1) ADAMTS13 활성도 검사

실험 대상의 혈장에 0.15 M NaCl과 10 mM Tris-HCl(pH 7.4) 용액을 첨가하여 20배 희석한 후 Phenylmethylsulfonylfluoride(PMSF) 1 mM를 넣었다. 이것에 10 mM BaCl₂ 을 넣고 37°C

에서 5분 동안 방치한 후 정제된 VWF(녹십자, Korea)를 첨가하여 투석하였다. 투석은 50 mL Screw-cap tube에 1.5 M Urea와 5 mM의 Tris-HCl이 첨가된 투석 완충액(pH 8.0)을 채우고, 상단에 투석막(0.025 μ m, VSWP, 25mm, Millipore)을 올려놓고 투석할 시료를 막의 중앙에 위치시켜 37°C에서 20시간 반응시켰다. 투석 후 남은 ADAMTS13 활성은 0.2 M EDTA (pH7.4)를 첨가함으로써 반응을 정지시켰고, 그것을 전기영동 시킨 후 nitrocellulose membrane에 electroblotting 하여 인간 VWF에 대한 항체(A0082, Dako, Denmark)로 반응시켰으며, peroxidase-conjugation된 goat anti-rabbit IgG로 반응 후, DAB로 발색 시켰다. 20배 부터 640 배까지 순차적으로 희석한 정상 혈장과 정제된 VWF를 반응시켜 다량체 분석을 시행해 control로 삼았고, 20배 희석된 ADAMTS13의 활성도를 100%로 하여 활성도의 표준 곡선을 만든 후 각각의 점체에서 나온 값을 비교하여 백분율(%)로 표기하였다. 검사내 변이계수(coefficient of variation, CV)는 6.94%이었다.

2) 억제인자 검사

ADAMTS13 활성도가 44% 이하인 환자의 혈장과 정상인의 혈장을 동량 혼합하여 37°C에서 30분과 1시간 동안 반응시킨 후 남아있는 ADAMTS13 활성도를 측정하였다. 정상혈장의 활성도를 50% 감소시키는 억제인자의 양을 1 Bethesda unit/mL로 표시하였다.

3. 분석방법

통계 처리는 SAS 통계 프로그램(version 8.2)를 사용하여 비모수 방법으로 Kruskal-Wallis test, Wilcoxon rank sum test, Chi-square test, Fisher's exact test를 시행하였고, 중앙값과 범위로 표시하였다. P값이 0.05 미만인 경우 유의한 차이로 간주하였다.

결 과

1. 임상양상

19명의 환자 중 12명은 D+ HUS 이었고, 7명은 D- HUS 이었다. D+ HUS 환자와 D- 환자 사이에 성별비, 나이, 헤모글로빈 수치, 혈소판 수치, BUN, 혈청 크레아티닌 수치, 보체 감소, 바이러스나 세균에 대한 대변 검사 양성 소견은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 임상 경과 중 질환은 D- HUS에서만 3례 재발하여 두 군간의 통계학적인 차이가 있었다(P<0.05, Table 2). 신경학적 증상, 가족력, 질병에서의 완전 회복은 통계학적으로 유의한 차이가 없

Table 1. Clinical and Laboratory Features in D+ and D- HUS

| | D+ HUS n=12 | D- HUS n=7 | P |
|---|----------------|---------------|-----------------|
| Male(%) | 5(42%) | 1(14%) | NS [§] |
| Age(year) | 3.1(1-13) | 3.0(0.1-11) | NS [§] |
| Hemoglobin(g/dL)* | 6.9(4.5-10.2) | 8.6(6.3-11.3) | NS [§] |
| Platelet count ($\times 10^3/L$)* | 25.5(10-320) | 48(7-93) | NS [§] |
| BUN(mg/dL) [†] | 50.5(18-122) | 42(5-114) | NS [§] |
| Cr(mg/dL) [†] | 2.25(0.6-10) | 1.5(0.4-6.2) | NS [§] |
| C ₃ <50mg/dL(%) [‡] | 1(14.3%) | 1(20%) | NS [§] |
| Positive stool culture (%) | 0(0%) | 0(0%) | NS [§] |

*minimum value during illness, [†]maximum value during illness, [‡]12 of patients tested, [§]NS: not significant

Table 2. Clinical Progresses in D+ HUS and D- HUS

| | D+ HUS n=12 | D- HUS n=7 | P |
|----------------------------|----------------|---------------|-------|
| Neurologic symptoms (%) | 1(8.3) | 2(28.6) | NS* |
| Recurrence(%) | 0(0) | 3(42.9) | <0.05 |
| Family history(%) | 0(0) | 0(0) | NS* |
| Complete recovery(%) | 10(83.3) | 4(57.1) | NS* |

*NS: not significant.

Table 3. Clinical and Laboratory Characteristics in D HUS

| Patients | Gender | Age (yr) | Hemoglobin (g/dL)* | Platelet count ($\times 10^3/L$)* | BUN (mg/dL) | Cr (mg/dL) | C3 <50 mg/dL | Neurologic symptoms | Recurrence | Family history | Outcome |
|----------|--------|----------|--------------------|-------------------------------------|-------------|------------|--------------|---------------------|------------|----------------|---|
| 1 | F | 2.2 | 7.6 | 60 | 76 | 6.2 | Not done | No | No | No | CR |
| 2 | F | 10 | 6.3 | 36 | 114 | 3.4 | Yes | No | No | No | CR |
| 3 | F | 5.3 | 11.3 | 93 | 54 | 1.8 | No | Yes [†] | Yes | No | CRF [†] |
| 4 | F | 0.8 | 10.1 | 53 | 42 | 1.5 | No | No | Yes | No | Death |
| 5 | F | 3 | 8.7 | 48 | 20 | 0.9 | No | No | No | No | CR |
| 6 | M | 11 | 8.6 | 32 | 35 | 13 | No | Yes [‡] | Yes | No | CRF [†] and neurologic deficit |
| 7 | F | 0.1 | 7.2 | 7 | 5 | 0.4 | Not done | No | No | No | Hypertension |

*minimum value during illness, †maximum value during illness, ‡hypertensive encephalopathy, §right hemiparesis and facial palsy. Abbreviations: CR, complete recovery; CRF, chronic renal failure



Fig. 1. ADAMTS13 activity in D+ HUS. Lane 16: assay calibration with dilutions of normal plasma of 100% activity, 50%, 25%, 12.5%, 6.2%, and 3.12%. Lane 7-18: ADAMTS13 activity determination in D+ HUS.

였으나(Table 2), D+ HUS 환아는 정도의 단백뇨와 고혈압이 각각 한례 발생한 것 외에는 완전 회복되었고, D- HUS 환아의 경우 만성 신부전 1례, 고혈압 1례, 신경학적 후유증 1례, 사망 1례 등의 합병증을 동반하여서 D+ HUS 환아가 완전 회복이 많은 경향을 보였다(Table 2, 3). D- 환아 중 한 명은 *Streptococcus pneumoniae* 감염이었고, 나머지 환아들은 특별한 원인을 찾을 수 없었다.

2. ADAMTS13 활성도

1) D+ HUS, D- HUS, 대조군의 ADAMTS13 활성도

12명의 D+ HUS 환아에서 ADAMTS13 활성도 중앙값은 80.9%(37.8-132.4%) 이었고(Fig. 1, 3, 4), 7명의 D- HUS 환아에서는 중앙값 53.9%(1.0-94.1%)로 정상 대조군의 활성도 중앙

값 86.4%(34.2-112.3%)과 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P>0.05$, Fig. 2-4).

2) ADAMTS13 억제인자 검사

ADAMTS13 활성도가 44% 미만으로 저하가 있는 경우 ADAMTS13 억제인자 검사를 하였으나 관찰되지 않았다.

3) 심한 ADAMTS13 활성도 저하가 있는 환아와 가족

D- HUS 환아 중 활성도가 1.0%로 심하게 저하된 환아가 발견되었다. 환아는 12세된 남아로 생후 2일에 신생아 고빌리루빈혈증으로 혈장교환술을 받은 병력이 있으며 이후 반복적인 용혈성 빈혈로 Evans syndrome으로 진단 받고 스테로이드와 면역글로불린으로 치료받았으나 별다른 효과가 없었다. 환아는 신경학적 증상으로 오른쪽 반측부전마비(hemiparesis)와 얼굴 신경 마비(facial nerve palsy)의 신경학적 후유증이 있

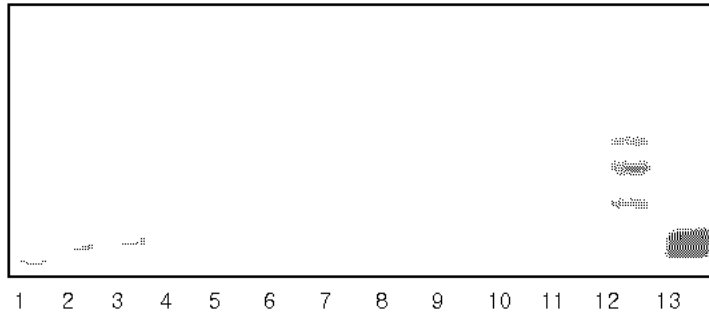


Fig. 2. ADAMTS13 activity in D+HUS. Lane 1-6: assay calibration with dilutions of normal plasma of 100% activity, 50%, 25%, 12.5%, 6.2%, and 3.12%. Lane 7-13: ADAMTS13 activity determination in D+HUS. Lane 12: severe deficiency of ADAMTS13 in one patient (activity 1.0%).

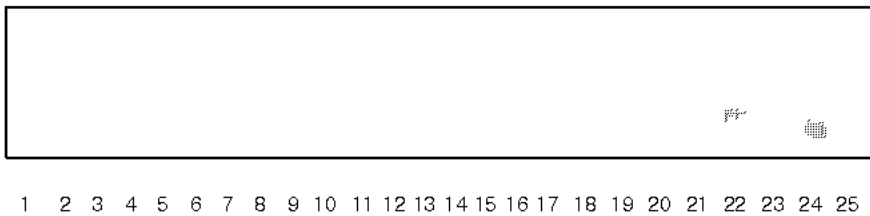


Fig. 3. ADAMTS13 activity in healthy children. Lane 1-6: assay calibration with dilutions of normal plasma of 100% activity, 50%, 25%, 12.5%, 6.2%, and 3.12%. Lane 7-25: ADAMTS13 activity determination in healthy children.

었고, 시행한 뇌자기공명영상에서 좌측 기저핵 (basal ganglia)의 경색증과 측뇌실(lateral ventricle)의 확장이 있었고 뇌혈관조영술상 좌측 중 간대뇌동맥(middle cerebral artery)의 협착 소견이 있었다(Fig. 5). 환아는 최근 현미경적 혈뇨와 단백뇨, 신부전이 발생하여 TMA 의심 하에 ADAMTS13 활성도 검사를 시행하게 되었고 신선동결혈장(fresh frozen plasma) 투여 후 일시적으로 혈소판 감소증이 회복되는 것을 관찰할 수 있었다. 환아의 다른 가족원은 모두 무증상이었고, 남동생, 엄마, 아빠의 활성도는 각각 61.8%, 50.3%, 55.7% 이었다(Fig. 6).

고 찰

TMA는 전신적 또는 신장 내에 혈소판 응고와 혈소판 감소증, 그리고 적혈구의 기계적 손상

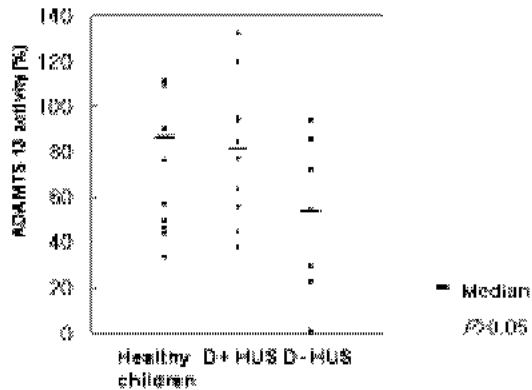


Fig. 4. ADAMTS13 activity among three groups. There were no significant differences among three groups.

을 특징으로 하는 미세혈관 폐쇄 질환이다. 이러한 TMA로는 HUS와 TTP를 들 수 있다. HUS는 소아에서 잘 나타나고 혈소판-섬유소원-혈전(platelet-fibrin thrombi)이 주로 신장순환을 침

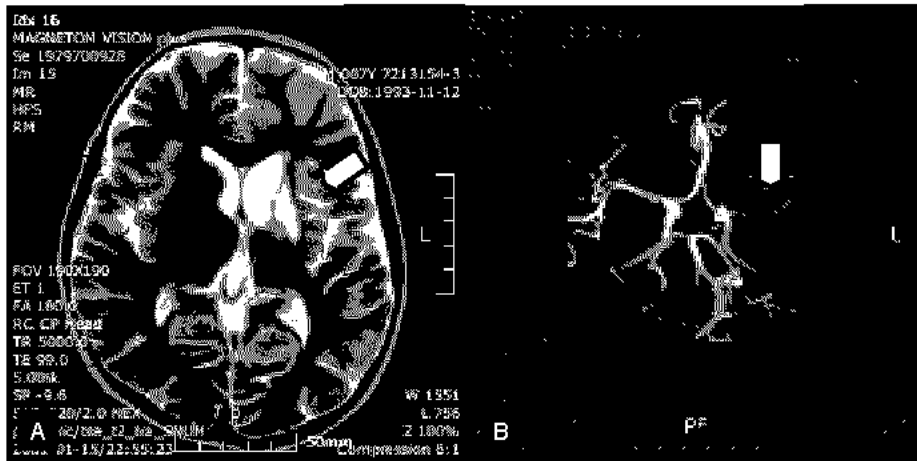


Fig. 5. Neuroimaging of the boy who has severe ADAMTS13 activity deficiency. A) MRI, infarction in left basal ganglia(arrow) and dilatation of left lateral ventricle. B : brain arteriography, narrowing of left middle cerebral artery without collateral vessel (arrow).

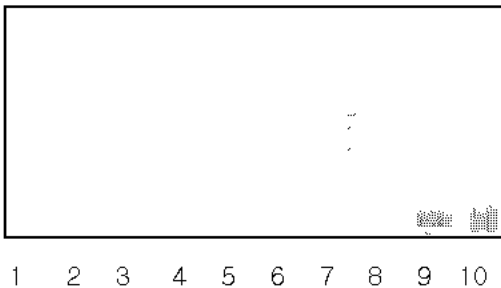


Fig. 6. ADAMTS13 activity for one boy who has severe deficiency and his family. Lane 1 : assay calibration with dilutions of normal plasma of 100% activity, 50%, 25%, 12.5%, 6.2%, and 3.12%. Lane 2 : patient. Lane 3 : his brother. Lane 4 : his mother. Lane 5 : his father.

범하고 신경학적 증상이 적은 점에서[8] 전신적인 미세혈관 내 혈소판 응고가 뇌 등의 장기에 허혈을 유발하는 TTP와 구별할 수 있다 하지만, 두 질환을 완전히 구별하기는 어려우며, 특히 설사와 연관되지 않고 재발하며 가족력이 있는 D-HUS의 경우는 TTP와 같은 병인을 갖는 질환으로 여겨지고 있다[5].

TTP는 Moschcowitz[11]에 의해 처음 언급되었고, HUS는 Gasser 등[12]에 의하여 기술되었다. 이 두 질환 모두 1980년대까지는 병인이 잘 알려지지 않았으나 1982년에 UL-VWF multi-

mer가 만성적으로 반복되는 TTP 환자의 혈관내피 세포에서 분비되어 혈장 내에 축적되는 것이 발견되었고, 이러한 multimer의 분해 과정의 장애를 질환의 병인으로 생각하게 되었다[13]. ADAMTS13은 이러한 VWF를 분해하는 cleaving protease로 disintegrin과 metalloprotease domain과 thrombospondin type I motif 8개가 반복되는 구조를 갖는 zinc metalloprotease family에 속한다[14, 15](Fig. 7).

ADAMTS13의 유전자는 염색체 9번에 존재하며 29개의 exon이 규명되어 있는 145 kD의 다량체로 간의 동모양혈관주위 세포(perisinuoidal cell)에서 생성된다[16]. VWF는 혈관 손상 부위에서 혈소판의 부착과 응집에 관여하는 중요한 당단백질로 혈관내피 세포의 바이벨팔라드소체(Weibel-Palade body)에서 220 kD 크기의 큰 분자량의 다량체의 형태로 혈중에 분비된다[17, 18]. 정상적으로 VWF가 분비되면 혈장 내에 있는 ADAMTS13에 의해 140 kD과 176 kD의 분절로 분해되어 순환한다. 또한, VWF가 좁아지거나 손상된 혈관내벽을 통과하게 되면 층밀리기 변형력(shear stress)를 받게 되어 펼쳐지게(unfolding) 되고, 이것은 혈소판의 부착과 응집

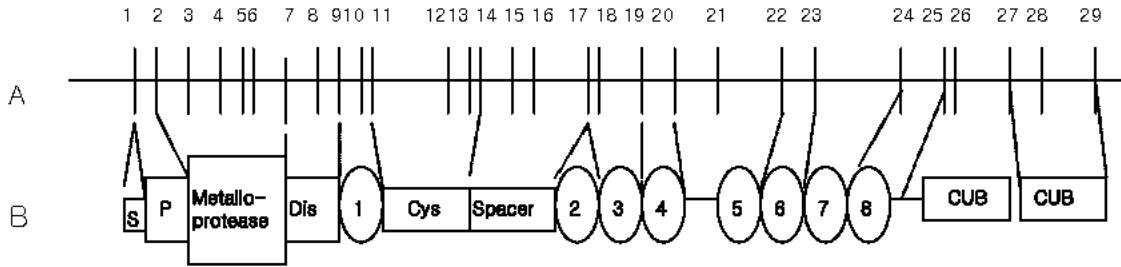


Fig. 7. Structure of ADAMTS13. The ADAMTS13 gene A) contains 29 exons in 37kb on chromosome 9q34. dashed lines show relationship of exons to ADAMTS13 protein. B) structural domains include signal peptide(S), propeptide(P), metalloprotease, disintegrin domain(Dis), thrombospondin 1 repeats (numbered 1-8), cystine rich domain(Cys), spacer domain, and CUB domains.

이 잘 일어나게 된다. 그러므로 응밀리기 변형력이 크거나 펼쳐진 VWF를 분해할 수 없는 환경, 즉 ADAMTS13의 장애가 있다면 일련의 혈소판 분해와 응집 과정이 촉진되게 된다[19].

Te Loo 등[9]은 소아 D- HUS 환자에서 ADAMTS13 활성도 결핍을 보고하였고, Haberle 등[20], Allfold 등[21], Barbot 등[22]이 5 증례의 선천성 TTP와 1례의 후천성 TTP에서의 ADAMTS13 활성도 결핍을 보고하였다. 이러한 결과들은 ADAMTS13 활성도 결핍과 UL-VWF multimer의 존재가 D- HUS의 병인에도 깊은 연관이 있음을 시사해 준다. 그러나 D+ HUS에서는 상이한 연구 결과가 보고되어, UL-VWF multimer의 존재는 Manucci 등[23]에 따르면 존재한다고 하였고, Sutor 등[24]에 따르면 존재하지 않는다고 하였으며, VWF의 크기 자체도 Rose 등[25]에 의하면 증가, Moake 등[17]에 의하면 감소한다고 하였다. 또한, ADAMTS13 활성도는 Hunt 등[10]에 따르면 감소한다 하였으나, Tsai 등[26]은 정상이라고 보고하였다. 본 연구 결과에서도 D+ HUS 환자의 ADAMTS13 활성도는 정상 소아와 비교하여 감소하지 않았다. 그렇지만, VWF와 ADAMTS13은 D+ HUS에서도 중요한 병인이 되리라 생각되며 앞으로 더 많은 D+ HUS 환자를 대상으로 ADAMTS13 활성도 검사와 더불어 VWF 분석이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 D- HUS 환자의 ADAMTS13

활성도는 정상 소아나 D+ HUS 환자에 비해서 통계학적으로 유의하게 감소하지는 않았다. 본 연구에서 일부의 환자에서는 ADAMTS13 활성도 저하가 발견되었으나 전체적으로는 D+ HUS 환자와 차이가 없는 것으로 생각되고 이는 D- HUS가 다양한 원인을 갖는 이질적 질환군이기 때문인 것 같다.

D- HUS의 한 명의 환자에서는 1.0%의 심한 활성도 저하를 발견하였는데, 이 환자는 병력상 빌리루빈 혈증과 혈소판 감소증, 용혈성 빈혈 소견을 보였고, 신선 동결 혈장 수혈로 혈소판 감소증이 일시적으로 호전되었다. 이것은 1953년 Dacie 등에 의하여 처음 보고되었고, 1960년 Schulman 등[27], 1970년 Upshaw 등[28]을 거쳐 1979년 Rennard와 Abe 등[29]에 의해 명명되어진 Upshaw-Schulman syndrome(이하 USS)의 임상 증상, 즉 반복되는 미세혈관성 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증을 보이면서 혈장 수혈에 혈소판 감소증이 호전되는 경과에 부합한다. USS은 선천성 TTP의 한 유형이며 Levy 등[30]이 선천성 TTP에서 12개의 ADAMTS13 유전자의 돌연변이를 발견하였고 이후 전 세계적으로 약 20여 개의 다양한 돌연변이가 발견되고 있고 전 exon에 걸쳐 위치하고 있다. 재발의 임상경과를 보이고 조기에 발병하는 D- HUS 환자의 아형에서 ADAMTS13의 결핍이 있다고 생각되며, ADAMTS13 유전자의 돌연 변이가 그 결핍의 원인이라고 생각해 볼 수 있겠다. 이러한 환자들은 혈장 수혈이 질환의

급성기에 도움이 되므로, 환아들과 가족에게서 ADAMTS13 유전자의 염기 서열 분석을 통하여 유전자 돌연 변이와 무증상 보인자를 밝히는 것이 질환의 치료에 도움이 되리라 생각된다.

한 글 요 약

목적:HUS는 보통 shiga toxin을 생성하는 세균의 장내감염 후에 발생한다(D+ HUS). 반면 설사 없이 발병하는 D- HUS는 어느 연령에서나 발생할 수 있으며, 재발의 경향이 높고, 예후가 불량하다. D- HUS의 임상 양상은 TTP와 유사한 경향을 보인다. 최근 ADAMTS13 활성도 감소가 TTP와 D- HUS의 병인으로 알려져 있으며, 또한 D+ HUS에서도 급성기에 활성도의 감소가 보고되고 있다. 이에 저자들은 D+, D- HUS 에서 ADAMTS13 활성도를 측정하였다.

방법:소아 HUS 환아 19명(D+ HUS 12명, D- HUS 7명)의 혈장을 전기영동을 이용한 다량체 분석으로 D+ HUS의 급성기와 D- HUS의 재발기에 ADAMTS13 활성도를 측정하였다.

결과:D+ HUS 환아의 ADAMTS13 활성도는 중앙값 80.9%(37.8-132.4%), D- HUS 환아는 53.9%(1.0-94.1%)로 대조군의 ADAMTS13 활성도 86.4%(34.2-1112.3%)에 비하여 유의한 차이를 보이지 않았다($P>0.05$). 한 명의 D- HUS 남아에서 ADAMTS13의 심한 결핍(1.0%)을 관찰하였다. 환아는 신선냉동혈장 수혈로 일시적으로 혈소판 수치가 정상화되었다.

결론:D+ HUS, D- HUS에서 유의한 ADAMTS13 활성도 변화는 없었다. 재발의 임상 경과를 보이는 한 명의 남아에서 심한 ADAMTS13 활성도 저하를 발견할 수 있었다. 조기 발병하고 재발하는 D- HUS 아형에서 ADAMTS13의 결핍이 있다고 생각되며, 혈장 수혈이 치료에 도움을 줄 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Tonshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldherr R, Scharer K. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron* 1995;68:63-70.
- 2) Taylor CM, Mommens LAH. Advances in haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child* 1998;35:909-17.
- 3) Richard LS. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1505-29.
- 4) Tarr PI, Neil MA, Clausen CR, Watkins SL, Christie DL, Hickman RO. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome: importance of early cultures in establishing the etiology. *J Infect Dis* 1990;162:553-6.
- 5) Kaplan BS, Cleary TG, Obrig TG. Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndromes. *Pediatr Nephrol* 1990;4:276-83.
- 6) Lian ECY. Thrombotic thrombocytopenic purpura-a syndrome caused by multiple pathogenic mechanism. *Invest Clin* 2001;42 (suppl1):75-8.
- 7) Veyradier A, Obert B, Haddad E, Cloarec S, Nivet H, Foulard M, et al. Severe deficiency of the specific von Willebrand factor-cleaving protease(ADAMTS13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 2003; 142:310-7.
- 8) Joel LM. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
- 9) Tee Loo DMWM, Levitchienko E, Furlan M, Roosendal GPM. Autosomal recessive inheritance of von Willebrand factor-cleaving protease deficiency. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:762-5.
- 10) Hunt BJ, Lammle B, Nevard CH, Haycock GB, Furlan M. von Willebrand factor-cleaving protease in childhood diarrhoea-associated haemolytic uraemic syndrome. *Thromb Haemost* 2001;85:975-8.

- 11) Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arteriols and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924;24:21.
- 12) Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin. Hämolytisch-urämische syndrome. Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbene hämolytischen Anämien Schweizerische. *Med Wochenschr* 1995;85:905-9.
- 13) Moake JL, Rudy CK, Troll JH. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982;307:1432-582.
- 14) Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Biol Chem* 2001;98:1662-6.
- 15) Soejima K, Mimura N, Hirashima M. A novel human metalloprotease synthesized in the liver and secreted into the blood: possibly, the von Willebrand factor-cleaving protease? *J Biochem (Tokyo)* 2001;130:475-80.
- 16) Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B, Chung D. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloprotease family. *Blood* 2001;98:1662-61.
- 17) Moake JL, Byrnes JJ, Troll JH, Rudy CK, Weinstein MJ, Colamino NM, et al. Abnormal VIII: von Willebrand factor patterns in the plasma of patients with the hemolytic-uremic syndrome. *Blood* 1984;64:592-8.
- 18) Ruggeri ZM. Developing basic and clinical research on von Willebrand factor and von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000;84:147-9.
- 19) Tsai HM. Advanced in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1072-81.
- 20) Haberle J, Kehrel B, Ritter J, Jurgens H, Lammle B, Furlan M. New strategies in diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: case report and review. *Eur J Pediatr* 1999;158:833-7.
- 21) Allford SL, Harrison P, Lawrie AS, Lisener R, MacKie IJ, Machin SJ. von Willebrand-factor cleaving protease activity in congenital thrombotic thrombocytopenic urpura. *Br J Haematol* 2000;111:1215-22.
- 22) Barbot J, Costa E, Guerra M, Barreirinho MS, Isvaral P, Robles R. Ten years of prophylactic treatment with fresh-frozen plasma in a child with chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura as a result of a congenital deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease. *Br J Haematol* 2001;113:649-51.
- 23) Mannucci PM, Lombardi R, Lattuada A, Ruggenti P, Vigano GLA, Barbui T, et al. Enhanced proteolysis of plasma von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic uremic syndrome. *Blood* 1989;74:978-83.
- 24) Sutor AH, Thomas KB, Pruffer FH, Grohmann A, Brandis M, Zimmerhackl LB. Function of von Willebrand factor in children with diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome (D+ HUS). *Semin Thromb Hemost* 2001;27:287-92.
- 25) Rose PE, Enayat SM, Sunderland RR, Short PE, Williams CE, Hill FG. Abnormalities of factor VIII related protein multimers in the haemolytic uremic syndrome. *Arch Dis Child* 1984;59:1135-40.
- 26) Tsai HM, Chandler WL, Sarode R, Hoffman R, Jelacic S, Habeeb RL, et al. von Willebrand factor and von Willebrand factor-cleaving metalloprotease activity in Escherichia coli O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res* 2001;49:653-9.
- 27) Schulman I, Pierce M, Lukens A, Currimbhoy Z. Studies on thrombopoiesis. I. A factor in normal human plasma required for platelet production: chronic thrombocytopenia due to its deficiency. *Blood* 1960;16:943-57.

- 28) Upshaw JD. Congenital deficiency of a factor in normal plasma that reverses microangiopathic hemolysis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1978;298:1350-2.
- 29) Rennard S, Abe S. Decreased cold-insoluble globulin in congenital thrombocytopenia (Upshaw-Schulman syndrome). *N Engl J Med* 1979;300:368.
- 30) Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, McGee BM, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature* 2001;413:488-94.