

## 전신성 홍반성 루프스와 동시 발병한 혈전성 혈소판 감소성 자반증 2예

부산대학교 의과대학 진단검사의학과\*, 소아청소년과

김혜영 · 김형희\* · 김수영

= Abstract =

### Two Cases of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in Systemic Lupus Erythematosus

Hye-Young Kim, M.D., Hyung-Hoi Kim, M.D.\* and Su-Yung Kim, M.D.

*Departments of Pediatrics, Laboratory Medicine\*, College of Medicine  
Busan National University, Busan, Korea*

Thrombotic thrombocytopenic purpura(TTP) is a rare but life-threatening multi-system disorder characterized by the classic pentad of clinical features that includes fever, microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, neurologic abnormalities and renal dysfunction. TTP has been rarely reported to simultaneously present with systemic lupus erythematosus (SLE). While it is important to distinguish between the two diseases of therapeutic implication, cases of concurrent TTP and SLE help to elucidate the pathophysiology that underlies each condition. We describe two adolescents with synchronous TTP and SLE, and review the literature. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2007;11:288-293)

**Key Words :** Thrombotic thrombocytopenic purpura, Systemic lupus erythematosus, Plasmapheresis

### 서      론

혈전성 혈소판 감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)은 발열, 미세혈관용혈성빈혈, 혈소판 감소, 신경계 장애, 다양한 정도의 신기능 이상을 특징으로 하는 임상 증후군으로 경피증, 류마티스 관절염, 결절성 동맥염, 쇼그렌 증후군, 전신성 홍반성 루프스(systemic lupus erythematosus, 이하 SLE) 등의 자가면역질환과 드물게 동반되어 발생 한다[1]. TTP의 증상은 SLE

의 임상증상과 유사하며, 두 질환이 동반되어 발생할 수 있어 이들의 감별은 쉽지 않다[1-4]. SLE와 TTP가 동시에 발생한 예는 아주 드문 것으로 지금까지 국내에서 5예만 보고되었고 소아에서는 보고예가 없었다. 저자들은 청소년기 두 명의 남아에서 TTP와 SLE가 동시에 발생한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증      례

#### 증례 1

**환 자 :** 이○○, 남자, 13세

**주 소 :** 5일간의 발열, 혈뇨, 전신의 출혈반점

**현병력 :** 4주간의 전신 쇠약감과 5일간의 하루 한 차례 38℃ 정도의 발열, 육안적 혈뇨, 전신의

접수 : 2007년 5월 3일, 승인 : 2007년 6월 1일  
책임저자 : 김수영, 부산시 서구 아미동 1가 10번지  
부산대학교병원 소아과학교실  
Tel : 051)240-7298 Fax : 051)248-6205  
E-mail : suyung@pusan.ac.kr

점상 출혈 및 출혈 반점을 주 증상으로 타 병원 방문하였고, 검사실 소견에서 빈혈 및 혈소판 감소 보여 전원 됨

**과거력 및 가족력** : 구강 내 궤양, 관절통, 광과민성의 병력 없음, 그 외 특이 소견 없음

**이학적 소견** : 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수 110 회/분, 호흡수 22 회/분, 체온 38.1°C이었으며, 급성병색을 보였다. 점상 출혈과 출혈반점이 안면과 체부를 포함한 전신에 관찰되었고 전신 림프절은 만져지지 않았다. 두경부 소견에서는 경한 안면부종, 창백한 결막이 관찰되었고, 흉부청진에서 호흡음은 정상이며, 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드러웠으며 팽만 되어 있지 않았고, 장음은 정상이며, 간과 비장은 만져지지 않았다. 의식은 명료하였으며, 신경학적 검사에서 특이 소견은 없었다.

**검사실 소견** : 말초 혈액 검사 상 백혈구 4,450/mm<sup>3</sup>, 혈색소 7.2 g/dL, 망상 적혈구 3.5%, 혈소판 4,000/mm<sup>3</sup>이었고, 말초혈액 도말검사에서 다수의 분열적혈구와 심한 혈소판 감소증을 보였다(Fig. 1). 생화학검사 상 AST 118 IU/L, ALT 44 IU/L, LDH 3,438 IU/L, 총 빌리루빈 4.7 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.51 mg/dL, BUN 20 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL, PT 13.3초(10.5-13.5초), aPTT 57.3 초(32-43초)이었다. Haptoglobin 10 mg/dL 이하이고 직접 Coombs 검사는 약 양성, 간접 Coombs

검사 음성이었다. 소변 검사 상 단백뇨(요단백 3+), 혈뇨(적혈구 30/HPF 이상), 24시간 요 단백량 3.0 g, 사구체 여과율 93 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었다. 혈액 및 소변 배양검사 음성이었다.

**치료 및 경과** : 입원 후 두통, 의식 혼미 및 왼쪽 팔다리의 마비증상 보여 미세혈관 용혈성빈혈, 혈소판 감소, 신경계 장애, 발열 및 신기능 이상을 특징으로 하는 TTP로 진단하고 환아 혈장의 2배에 해당하는 양의 신선 동결 혈장을 이용한 혈장 교환술을 시행하였다. 처음 2일간은 하루 2회 시행하였으며, 혈장 교환술 1회 시행 후 의식은 회복되었고, 발열 호전되었으며, 혈장 교환술 4회 시행 후 말초 혈액검사 상 백혈구 5,030/mm<sup>3</sup>, 혈색소 8.9 g/dL, 망상 적혈구 6.3% 혈소판 102,000/mm<sup>3</sup>로 증가하고, 말초혈액 도말검사에서 분열적혈구는 감소되었다. 생화학검사 AST 88 IU/L, ALT 48 IU/L, LDH 633 IU/L, 총빌리루빈 1.63 mg/dL, 직접빌리루빈 0.40 mg/dL, BUN 15.5 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL으로 호전되어 혈장 교환 술 총 5회 시행 후 중지하고 경과를 관찰하였으나 마비 증상은 계속되어 시행한 뇌 자기공명 영상검사에서 오른쪽 전두두정부엽에 뇌출혈이 관찰되었다(Fig. 2). 의식은 명료하고 왼쪽 팔다리 마비 외에는 다른 신경학적 증상이 없고, 혈소판 감소 및 전신 상태를 고려하여 수술의 위험성이 크다고 판단되어 만니톨 및 텍사메타존을 정주하면서 집중 관찰하였다. 면역 혈액검사에서 항 핵항체 양성(1:640, diffuse type), 항 ds-DNA 항체 231 IU/mL(0-25), VDRL 양성(1:4), 항 phospholipid Ab 항체 Ig G 16.1(0-10), Ig M 11.2(0-10), 항 cardiolipin 항체 Ig G 104(0-20), Ig M 8(0-20), 항 SS A, SS B 항체 음성, 항 Sm 항체 음성, Lupus anticoagulant 양성, LE cell 음성이었고, 혈청 보체 C3 25.3 mg/dL(90-180), C4 2.1 mg/dL(10-40), CH50 4.3 mg/dL(23-46), ADAMTS 13 activity 4.5%(> 5%)로 감소 소견 보였다. 루푸스와 동반된 TTP 발생 및 혈소판 감소증에 의한 뇌출혈로 진단하였고, 혈장 교환술 중



Fig. 1. Peripheral blood smear shows many schistocytes.



Fig. 2. Brain MRI shows a hematoma in right frontoparietal lobe with subfalcine herniation.

지 2일 후부터 메틸프레드니솔론 강압요법 (1 g/일 ×3일) 시행 후 프레드니솔론을 복용하였다. 혈장 교환술 중지 5일 후 말초 혈액검사 상 백혈구 7,050/mm<sup>3</sup>, 혈색소 9.8 g/dL, 혈소판 182,000/mm<sup>3</sup>로 증가하고 말초혈액 도말검사에서 분열적 혈구는 관찰되지 않았으며, 생화학검사 상 LDH 533 IU/L으로 호전되었으나 의식이 혼미해지면서 왼쪽 동공 확대 및 반사의 소실 보였다. 당일 시행한 뇌 컴퓨터 촬영 검사에서 뇌출혈은 증가되지 않았으나 뇌부종이 진행된 소견을 보여 전신 상태 고려하여 혈중제거술 시행하였다. 수술 후 의식 및 근력 회복되고 혈액 검사 소견도 안정적이고 사지 마비도 점차 회복되어 퇴원하였다. 현재 왼쪽 팔의 미세한 운동 장애만 남아있어 외래에서 재활치료 중이다. 뇌수술 후 실시한 신장 생검 소견은 루프스 신염 병리학적 분류 class II를 보였다.

**증례 2**

**환 자 :** 박○○, 남자, 10세

**주 소 :** 2일간의 발열과 육안적 혈뇨

**현병력 :** 07년 1월 발열과 호흡구 및 혈소판 감

소증을 주소로 내원하여 골수검사상 혈구포식 림프 조직구증(hemophagocytic syndrome)진단 후 면역글로블린 정주 후 호전되어 퇴원하였으나 3일 후 2일간의 38℃ 가량의 발열과 육안적 혈뇨를 주소로 내원함

**과거력 및 가족력 :** 04년 기쿠치병(Kikuchi disease)치료 받음. 구강 내 궤양, 관절통, 광과민성의 병력 없음

**이학적 소견 :** 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수 105 회/분, 호흡수 23 회/분, 체온 38.1℃이였으며, 급성병색을 보였다. 점상 출혈과 출혈반점이 양쪽 상지와 하지에 관찰되었고, 전신 림프절은 만져지지 않았다. 흉부정진에서 호흡음은 정상이며, 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드러웠으며 팽만되어 있지 않았고, 장음은 정상이며, 간과 비장은 만져지지 않았다. 의식은 명료하였으며, 신경학적 검사에서 특이 소견은 없었다.

**검사실 소견 :** 말초 혈액 검사상 백혈구 5,490/mm<sup>3</sup>, 혈색소 10.5 g/dL, 망상 적혈구 3.2%, 혈소판 9,000/mm<sup>3</sup>이었고, 말초혈액 도말검사에서 소수의 분열적혈구와 심한 혈소판 감소증을 보였다. 생화학검사 상 AST 142 IU/L, ALT 76 IU/L, LDH 2061 IU/L, 총빌리루빈 7.26 mg/dL, 간접빌리루빈 3.72 mg/dL, BUN 32.4 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL, PT 11.8초(10.5-13.5초), aPTT 29.8초(32-43초)이었다. haptoglobin 10 mg/dL 이하이고 직접과 간접 Coombs 검사는 약 양성이었다. 소변 검사 상 단백뇨(요단백 3+), 혈뇨(적혈구 30/HPF 이상), 24시간 요 단백량 2.0 g이었다. 혈액 및 소변 배양검사 음성이었다.

**치료 및 경과 :** 입원 2일후 분당 60-70회 및 거친 호흡음 있어 검사한 흉부 사진 및 컴퓨터 단층촬영에서 양쪽 흉막 삼출 및 전폐야 폐염증 증가되어 있었고, 심초음파에 심막 삼출 소견도 보여 중환자실로 전실 후 흉관 삽입술 시행 하였다. 면역 혈액검사에서 항 핵항체 양성(1:640, diffuse type), 항 ds- DNA 항체 11 IU/mL(0-25), VDRL 음성, Lupus anticoagulant 음성, LE cell 음성이

었고. 혈청 보체 C3 66.4 mg/dL(90-180), C4 10.9 mg/dL(10-40), CH50 7.3 mg/dL (23-46)였다. 환아에서 보이는 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 흉막염, 심막염, 지속성 단백뇨, 항핵항체 양성 소견으로 SLE 진단하고 dexamethasone 10 mg/m<sup>2</sup> 정맥 투여를 시작하였다. 입원 4일 후부터 흉막 삼출, 육안적 혈뇨와 전신 상태의 호전을 보여 입원 7일 후 일반 병실로 전실 하였으나 안구 편위와 사지 강직과 갑작스런 의식 변화 보였다. 당시의 혈압은 160/80 mmHg, 맥박수 120회/분, 호흡수 50회/분이었다. 응급 뇌 전산화 단층촬영에서 특이소견 없었고 이후 혈압 100/60 mmHg은 안정되었으나 경련이 지속되어 phenobarbital 투여하였다. SLE와 연관된 신경계 침범으로 생각하고 메틸프레드니솔론 강압요법(methylprednisolone pulse therapy 30 mg/kg)을 시행하였으나 증세는 호전되지 않았다. 당시 말초 혈액 검사소견은 백혈구 3,290/mm<sup>3</sup>, 혈색소 9.4 g/dL, 망상 적혈구 6.2%, 혈소판 18,000/mm<sup>3</sup>이었고, 말초혈액 도말검사에서 다수의 분열적혈구 관찰되고 심한 혈소판 감소증 보였다. 혈액 응고 검사 PT 11.3 (10.5-13.5 초), aPTT 301초(32-43초), D-dimer 0.5 ug/mL 정상범위이고, 혈액과 소변 배양검사가 음성으로 SLE에 동반된 폐혈증보다 TTP의한 경련 및 신경계 증상으로 생각되어 혈장 교환술 준비 중 생체 징후 불안정해지면서 심폐 소생술에도 불구하고 사망하였다.

## 고 찰

혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)은 발열, 미세혈관용혈성빈혈, 혈소판 감소, 신경계 장애, 다양한 정도의 신기능 이상을 특징(pentrad)으로 하는 임상증후군으로 혈장 교환술이 도입되기 전까지 사망률 90% 이상의 치명적 질환으로 최근 혈장 교환술 도입 후 사망률이 10% 미만으로 감소되었다[1-2]. 따라서 TTP의 신속한 진단과 혈장 교환술의 조

기 시행이 중요하다. 그러나 TTP는 감염, 약물, 전이암, 임신 및 자가 면역질환에 의한 2차적인 원인에 의해 발생할 수 있고, 전신성 파종성 혈액 응고 장애(DIC) 및 SLE의 임상증상 및 검사소견이 유사하며, SLE와 동반되어 발생할 수도 있으므로 명확한 감별은 숙련된 임상 의도에서도 논쟁이 되기도 한다[1-4].

TTP와 DIC는 미세혈관 용혈성 빈혈이므로 의상에 의하여 생성되는 분열 적혈구가 관찰되며 DIC는 소모성 응고 병증으로 PT, aPTT 및 fibrin split products가 증가하나 TTP는 PT, aPTT가 약간 증가할 수 있으나 대부분 정상이며 감별진단에 도움이 된다. SLE는 항 적혈구 항체에 의한 용혈성 빈혈이므로 구상적혈구가 주로 관찰된다. 그러나 SLE의 악화로 심한 혈관염이 발생한 경우 이론적으로 미세 혈관성 빈혈이 발생 할 수 있으나 아주 드물며 정확하게 정립되어 있지 않다[5, 6]. SLE는 직접 Coombs 검사 양성이 흔하여 TTP와의 감별에 도움이 되기도 한다.

TTP는 ADAMTS 13(a-disintegrin and metalloproteinase with thrombo spondin-1-like domain)의 결핍 및 자가 항체 형성에 의한 VWF의 분해 장애로 다량 혈소판 응집으로 말단 세 동맥과 모세혈관의 과다 유리질 혈전(hyaline thrombus) 형성되어 발생한다는 가설이 유력하고, 이 효소의 5퍼센트 미만의 심한 감소는 TTP 진단에 결정적이다[1, 2]. SLE에서 TTP의 동반 발생 기전은 정확히 정립되어있지 않으나 ADAMTS 13의 자가 항체 형성에 의한 것으로 추정 된다[4, 10]. TTP의 뇌병변은 혈관염이 없는 광범위한 혈관내 초자양 혈전 형성과 혈관류가 특징적이다. 회백질에 산재성의 열공 경색을 유발하며 큰 뇌경색을 유발하는 경우는 드물고, 큰 뇌출혈, 지주막하 출혈, 경막하 출혈이 나타난다는 보고는 있으나 매우 드문 현상이다[16]. 증례 1의 경우에 발생한 큰 뇌출혈은 혈전에 의한 뇌경색후 재관류가 생기면서 혈소판 감소와 혈관 부전으로 출혈이 유발되었다고 생각된다.

SLE 환자에서 TTP가 동반된 경우는 0.5-22.5%로 성인은 2-3%, 청소년기에는 35-50%로 더 높게 보고되고 있다[7, 8]. Musio 등[9]은 TTP와 SLE가 동반되어 보고된 총 40예를 분석하여 발생 시기에 따라 SLE 선행(30예, 73%), TTP 선행(6예, 15%), 동시 발생(5예, 12%)으로 분류하고 동시 발생 중 신 생검이 시행된 경우가 4예(WHO class III 1예, IV 2예, V 1예)였음을 보고하였다. 저자들이 경험한 두 환자 모두 TTP와 SLE가 동시 발생하였고 증례1 환아는 신 생검상 class II였다. TTP는 혈장 교환술 또는 혈장 주입술의 사용으로 생존율이 향상되었으며, SLE와 동반된 경우에도 생존은 SLE 활성도보다 TTP의 치료방법과 연관이 있으므로 TTP 단독으로 발생한 경우와 차이가 없는 것으로 보고되고 있다[4, 10]. 그러나 SLE가 선행한 경우는 비활동성인 경우라도 TTP 선행 또는 동시 발생한 경우 보다 사망률이 높은 것으로 보고되고 있는데, 이는 SLE의 증상으로 인해 TTP의 진단이 지연되기 때문이라고 추정된다[10]. 그러므로 앞서 언급했듯이 TTP 신속한 진단을 위해 노력하여야 하고, TTP가 진단되면 조기에 혈장 교환술을 시행하는 것이 사망률을 낮추는데 중요하다.

TTP와 SLE 동반시 혈장 교환술, 고용량의 프레드니손, cyclophosphamide, vincristin 등의 병합 치료가 추천되고 있고, 혈장 교환술이 가장 효과적이라고 알려져 있다. 1970년부터 혈장 교환술이 소개되면서 TTP의 사망률은 95%에서 10%미만으로 감소되었으며, American Society for Apheresis(ASFA)와 American Association of Blood Banks(AABB)에서 TTP의 일차 치료로 혈장 교환술을 추천 하고있다[11]. 통상적으로 환자 혈장의 1-1.5배의 혈장을 교환하지만 TTP의 경우 1.5-2배의 다량 혈장 교환이 추천되고 있고 의식불명, 지속적인 경련이 동반된 경우에는 첫 2일간 4회 시행이 더 효과적이라는 보고도 있다[11-13]. 혈장 교환술의 반응은 다양하나 대부분의 의식 상태는 즉시 회복되고, 혈소판수는 수일 후에

회복된다. 혈장 교환기간을 결정하는 임상적 기준은 없으나, 혈소판수의 정상회복, 의식상태 회복, 적혈구 용적을 안정, 혈청 LDH치의 정상화와 콩팥기능이 회복되면 완해 상태라고 하고, 혈장교환술을 선행적으로 중단한다. 중단 후 29-82%에서 병세가 악화 될 수 있으며, 악화 시 혈장 교환술을 다시 매일 시행해야한다[12, 15]. 증례1의 경우 의식 불명 상태로 환자 혈장량의 2배를 사용하여 첫 2일간 4회를 시행하여 빠른 회복을 보였고, 총 5회 시행 후 선행적으로 혈장 교환술을 중단하였고 그 후 재발은 없었다.

증례 2 환아의 경우 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 흉막염, 심막염, 지속성 단백뇨, 항핵항체 양성으로 전신성 홍반성 루프스로 진단하고, 스테로이드 치료 중 경련 및 의식 변화의 신경계 증상이 발생하여 사망하였다. 전신성 홍반성 루프스에 동반된 TTP가 사인으로 추정되어 조기 혈장 교환술의 필요성을 체감할 수 있었다.

## 한 글 요약

TTP는 발열, 미세혈관용혈성빈혈, 혈소판 감소, 신경계 장애, 다양한 정도의 신기능 이상을 특징으로 하는 임상 중후군으로 SLE 등의 자가면역질환과 드물게 동반되어 발생한다[1]. TTP의 증상은 SLE의 임상증상과 유사하며, 두 질환이 동반되어 발생할 수 있어 이들의 감별은 쉽지 않다. 그러나 치료에 있어 두 질환의 감별은 중요함으로 병리기전에 대한 충분한 연구가 필요하다[1-4]. 저자들은 청소년기 두 명의 남아에서 TTP와 SLE가 동시에 발생한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2006;354:1927-35.
- 2) Cheung WY. Thrombotic thrombocytopenic

- purpura and systemic lupus erythematosus- distinct entities or overlapping syndromes? *Transfus Apher Sci* 2006;34:263-6.
- 3) Guvenc B, Unsal C, Gurkan E, Canataroglu A, Saritas B, Evran M. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report. *Transfus Apher Sci* 2004;31:17-20.
  - 4) Hamasaki K, Mimura T, Kanda H, Kubo K, Setoguchi K, Satoh T, et al. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2003;22:355-8.
  - 5) Oen K, Petty RE, Schroeder ML, Briggs EJ, Bishop AJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a girl with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980;7:727-9.
  - 6) Durand JM, Lefevre P, Kaplanski G, Soubeyrand J. Thrombotic microangiopathy and the antiphospholipid antibody syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:1916-8.
  - 7) Bray VJ, West SG, Kristo DA. Simultaneous presentation of thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. *South Med J* 1994;87:827-30.
  - 8) Brunner HI, Freedman M, Silverman ED. Close relationship between systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2346-55.
  - 9) Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:1-19.
  - 10) Starck M, Abedinpour F, Dendorfer U, Wagner-Czekalla J, Pachmann M, Mann JF, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura as the presenting symptom of systemic lupus erythematosus. Successful treatment with plasma exchange and immunosuppression-report of two cases. *Eur J Haematol* 2005;75:436-40.
  - 11) Smith JW, Weinstein R. Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion* 2003; 43:820-2.
  - 12) Downes KA, Yomtovian R. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion Medicine Check Sample, TM-3*. Chicago, IL: ASCP Press; 2003:29-42.
  - 13) Ellis J, Theodossiou C, Schwarzenberger P. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with the cryosupernatant fraction of plasma: a case report and review of the literature. *Am J Med Sci* 1999;318:190-3.
  - 14) Pagnoux C, Korach JM, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005. *Lupus* 2005;14:871-7.
  - 15) Lankford KV, Hillyer CD. Thrombotic thrombocytopenic purpura: new insights in disease pathogenesis and therapy. *Transfus Med Rev* 2000;14:244-57.
  - 16) Silverstein A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. The initial neurologic manifestations. *Arch Neurol* 1968;18:358-62.