

난치성 편측 흉수와 불응성 혈소판 감소증으로 나타난 흉강 내 혈관내피종 1예

김효원,¹ 최윤정,¹ 홍경택,¹ 강형진,¹ 박경덕,¹ 김세희,² 최영훈,³ 김우선,³ 서동인¹

서울대학교 의과대학 ¹소아과학교실, ²병리과학교실, ³영상의학과교실

Intrathoracic hemangioendothelioma presenting as refractory unilateral pleural effusion and thrombocytopenia

Hyo Won Kim,¹ Yun Jung Choi,¹ Kyung Taek Hong,¹ Hyoung Jin Kang,¹ Kyung Duk Park,¹ Sehui Kim,² Young Hoon Choi,³ Woo-Sun Kim,³ Dong In Suh¹

Departments of ¹Pediatrics, ²Pathology, and ³Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

A variety of diseases are associated with the development of unilateral pleural effusion. Although unilateral pleural effusion is common, refractory unilateral pleural effusion is rare. It is important to make an accurate diagnosis using proper diagnostic tools. Thrombocytopenia is one of the rare conditions occurring from various diseases such as severe infection or autoimmune diseases. It can be life-threatening if accurate diagnosis and treatment are delayed and be a clue to accurate diagnosis in differential diagnosis from refractory pleural effusion. Kasabach-Merrit syndrome (KMS) is often accompanied by extensive vascular tumors and characterized by consumptive coagulopathy with profound thrombocytopenia. It is also important to have a high index of suspicion for the diagnosis. We report a case of KMS in a 2-month-old female infant with a vascular tumor on her left intrathoracic cage, who had presented refractory unilateral pleural effusion and thrombocytopenia. Initially, the patient was diagnosed as having complications of severe infection, and a chest tube was inserted for aggressive treatment. However, her unilateral pleural effusion persisted, and thrombocytopenia and hypofibrinogenemia were refractory. Chest imaging revealed an infiltrating large vascular tumor involving the cardiac border, diaphragm, and chest wall. The patient's unilateral pleural effusion was misidentified as an infectious condition at the initial stage. As a result of the ultrasonography-guided biopsy, it was revealed to be Kaposiform hemangioendothelioma. The patient was cured after treatment for KMS. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:453-457)

Keywords: Kasabach-Merrit syndrome, Pleural effusion, Thrombocytopenia, Vascular neoplasms

서론

흉수는 여러 질환들에서 나타날 수 있는 가장 흔한 내과적 증상들 중 하나이다. 흉수가 발생할 수 있는 경우는 흉막 또는 폐의 국소적인 질환들로부터 전신 질환, 다양한 장기 기능의 장애, 약물 등을 포함하여 50여가지 이상의 원인이 있을 수 있다. 하지만 흉수가 치료에 반응하지 않고 지속되거나 치료에 반응하더라도 재발하는 경우는 매우 드물고, 이러한 경우 진단 및 치료가 늦어져 심각한 문제가 될 수 있다. 특히 편측 흉수나 혈성 흉수가 발생하여 지속되거나

재발을 반복할 경우 감별 진단은 매우 광범위하여 체계적이고 단계적인 접근이 필요하다.¹

혈소판 감소증은 중증 감염 혹은 자가면역 질환에 동반되고 드물게는 혈관성 병변과 함께 나타나는데, Kasabach-Merrit syndrome (KMS)이 그 중에 한 예라고 할 수 있다. 혈소판 감소증은 기저질환의 종류에 따라 때때로 생명을 위협하는 결과를 초래할 수 있다. 따라서 흉수와 함께 혈소판 감소증이 소아에서 확인될 경우 KMS와 같이 매우 드문 질환을 포함한 다양한 감별 진단들을 고려하여 빠르고 정확한 진단을 내려야 한다.²

Correspondence to: Dong In Suh <http://orcid.org/0000-0002-7817-8728>

Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-3625, Fax: +82-2-743-3455, E-mail: dongins0@snu.ac.kr

Received: April 29, 2016 Revised: June 21, 2016 Accepted: June 22, 2016

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

저자들은 특이 출생 병력이 없는 영아에서 난치성 혈성 편측 흉수와 혈소판 감소증으로 나타난 KMS 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 2개월, 여아, 5 kg

주소: 지속되는 편측 흉수

현병력: 환자는 생후 1개월경 발생한 기침, 호흡곤란, 졸음증 및 식이 감소를 주소로 첫번째 지역 병원에 내원하였다. 환자는 왼쪽에 국한된 편측 흉수를 동반한 폐렴으로 진단받았고 편측 흉수에 대하여 흉관 삽입을 시행하였다. 약 4일간 바이러스 감염에 동반한 이차적 세균 감염에 의한 폐렴에 준하여 항생제(ceftriaxone, clarithromycin)와 dexamethasone (0.3 mg/kg/day)을 정맥 투여하였지만 편측 흉수는 악화되었고 심장 비대가 점차 진행되었다. 이에 환자는 급성 심내막염의 가능성을 고려하여 immunoglobulin (2 g/kg/day), dexamethasone (0.3 mg/kg/day), furosemide (1 mg/kg/day), atenolol (1 mg/kg/day)을 정맥으로 투여받았다. 치료에도 반응이 없는 편측 흉수가 지속되어 환자는 두번째 지역 병원으로 전원하였다. 폐렴과 전신성 염증반응증후군 진단하에 경정맥 항생제(cefazolin)와 함께 immunoglobulin (1 g/kg/day), furosemide (1 mg/kg/day), spironolactone (1 mg/kg/day)을 정맥 투여하였고, 경구 prednisolone (2 mg/kg/day)을 약 1주간 투여하였으며 이후 점차 감량하여 투여 중단하였다. 약 4주간 항생제와 스테로이드를 포함한 보존적 치료를 시행하였음에도 불구하고 편측 흉수는 호전과 악화를 반복하였으며 이에 대한 검사와 치료를 위해 환자를 본원으로 전원하였다. 전원했을 당시 환자는 경미한 기침과 콧물 외의 다른 이상 증상을 보이지 않았다.

과거력: 환자는 출생 전과 출생 시에 산과적 문제가 없었으며 그 외 특이 병력은 없었다. 예정대로 예방접종을 시행하였고, 규칙적으로 복용 중인 약은 없었다.

가족력: 환자는 집안의 둘째로 출생하였다. 23개월된 손위 형제가 있으나 난치성 흉수나 혈소판 감소증 등의 특이 병력 없었고, 환자의 부모에게도 특이 병력은 없었다.

진찰 소견: 본원 전원 당시 환자는 외견상 급성 병색은 없었으며, 의식 명료하였다. 체지거나 보채지 않았다. 구강 및 경부 진찰에서 특이 소견을 보이지 않았다. 흉부 진찰에서 왼쪽 흉강에 흉관을 가지고 있었고 장액성의 붉은 흉수가 배출되고 있었다. 왼쪽 하부 호흡음이 약간 감소되었으나 천명음이나 악설음은 들리지 않았다. 복부 진찰에서는 이상 소견이 없었다.

검사 소견: [첫번째 지역 병원] 단순 가슴 방사선 사진에서 왼쪽 폐에 다량의 흉수가 보였으며 그 외에 뚜렷한 폐경화 소견은 보이지 않았다(Fig. 1). 첫 입원 당시 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 129,000/ μ L였

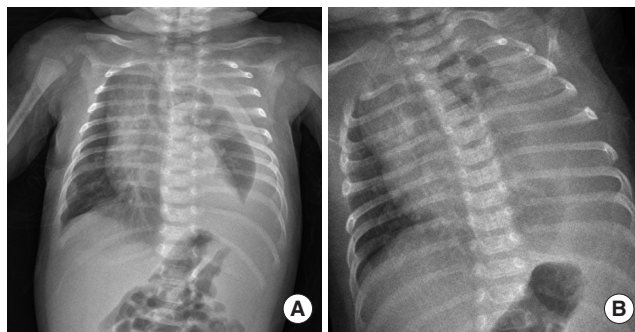


Fig. 1. Chest anterior-posterior (A) and lateral (B) radiography showed large amount of unilateral pleural effusion.

으나 입원 4일째 혈색소 8.1 g/dL, 혈소판 48,000/ μ L로 감소하여 적혈구와 혈소판 제제 수혈을 받았다. 호흡기 바이러스검사 결과에서 메타뉴모바이러스 항체가 양성이었다. 흉수는 혈성 흉수였고 삼출액이 보였다. 단순 가슴 방사선 사진에서 편측 흉수가 지속되었고 심장 비대 소견이 관찰되었다. 가슴 전산화 단층촬영에서 종격동이 왼쪽 흉강의 다량의 흉수로 인하여 오른쪽으로 밀려있었으며, 오른쪽 폐의 부분적인 무기폐 소견이 동반되어 폐렴에 의한 흉수로 판단하였다.

[두번째 지역 병원] 단순 가슴 방사선 사진에서 왼쪽에 국한된 편측 흉수는 지속되었다. 지역 대학 병원으로 전원 직후 시행한 혈액 검사 결과 혈색소 10.8 g/dL, 혈소판 144,000/ μ L였으나 빈혈과 혈소판 감소증이 점차 악화되어 전원 2주 후에는 혈색소 6.9 g/dL, 혈소판 21,000/ μ L로 감소하였다. 적혈구와 혈소판 제제 수혈 받았으나 빈혈과 혈소판 감소증은 호전되지 않았다(Fig. 2). 흉수의 양상은 혈성, 장액성이었고, 흉수로 시행한 검사는 삼출액 양상이었다. 혈액이나 흉수에서 동정된 균은 없었다.

[본원 전원 후] 본원으로 전원하여 시행한 혈액검사에서 빈혈 (8.8 g/dL), 중증의 혈소판 감소증 (8,000/ μ L), 저섬유소혈원증 (120 mg/dL), D-dimer 상승 (12.81 μ g/ μ L) 소견을 보였고 다른 혈액응고 검사는 정상 수치를 보였다. 흉수검사를 시행하였고, 적혈구 1,160,000/ mm^3 , 백혈구 556/ mm^3 , 수소이온농도 지수 7.355, 단백질 5 g/dL, 당 50 mg/dL, 유산탈수소효소 358 U/L, 아밀레이즈 3 U/L 소견이었다. 감별 진단을 위하여 혈액과 흉수로 세균과 진균 배양 검사, 결핵 감별을 위한 항산성 검사를 시행하였고 동정된 균은 없었다. 혈액 종양 질환 감별을 위하여 말초혈액 도말검사를 시행하였고 혈소판 수의 감소 소견 외에 특이 소견 없었다. 흉수로 시행한 세포 검사에서 악성 종양의 증거는 보이지 않았다. 자가면역 질환 감별을 위하여 혈액으로 항체검사(항핵 항체, 류마티스 인자, 항혈소판항체, anti-ds DNA 항체)를 시행하였고 모두 음성이었다. 진단을 위한 영상검사로 가슴 전산화 단층촬영을 재시행하기로 하였으며, 가슴 자기공명 영상, 심장 초음파, 복부 초음파, 림프관 조영술

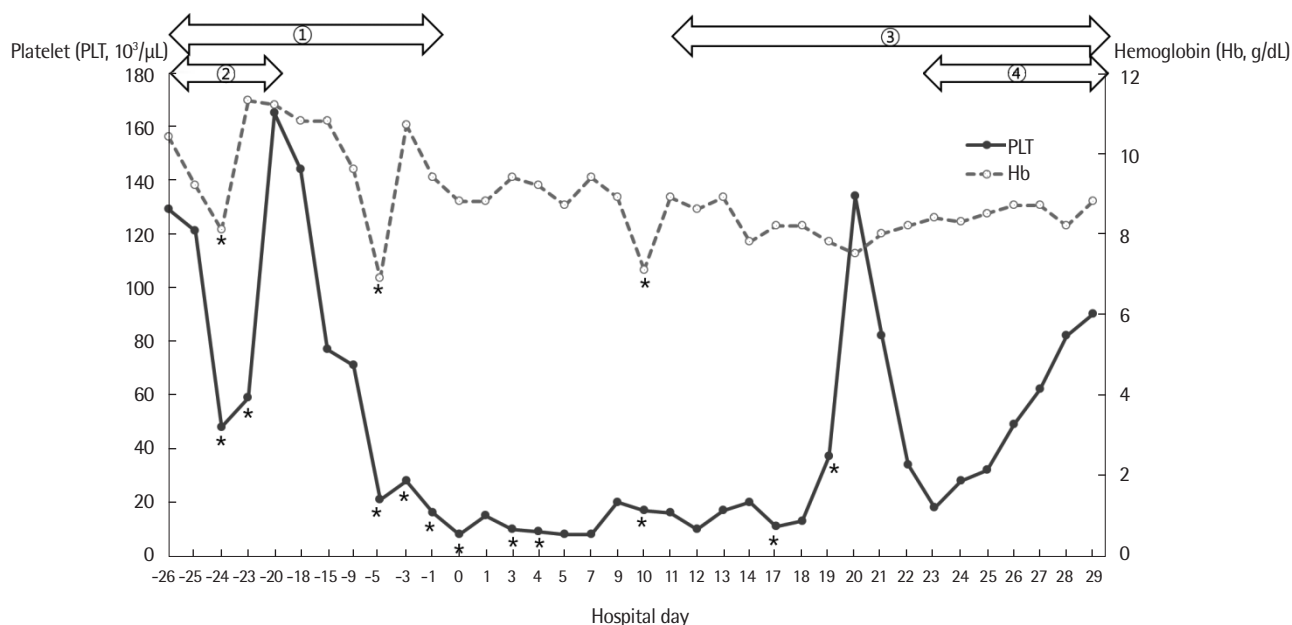


Fig. 2. Serial changes in hematological parameters. The patient's laboratory test showed refractory anemia and thrombocytopenia until he was treated with propranolol. *Transfusion: ① antibiotics, furosemide; ② prednisolone, atenolol, intravenous immunoglobulin; ③ prednisolone; ④ propranolol.

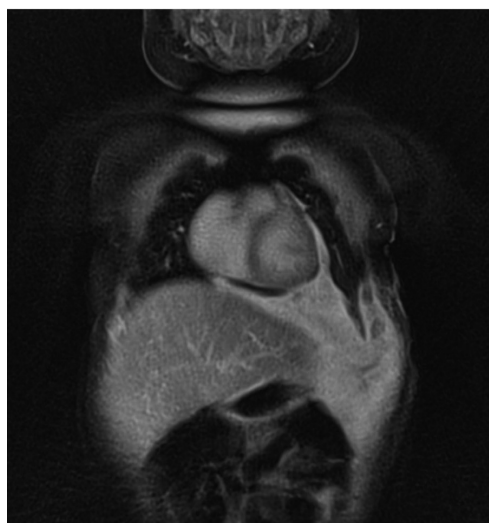


Fig. 3. Chest magnetic resonance imaging revealed a vascular neoplasm involving pericardium, diaphragm, and chest wall (contrast enhanced T1 coronal image).

이 시행되었다. 심장 초음파에서 소량의 심낭 삼출액이 있었으나 심장 기능은 저하되지 않았다. 복부 초음파에서는 경미한 간 비대, 비장 비대 소견이 있었으나 그 외에 복부 종괴나 혈관성 병변은 관찰되지 않았다. 림프관 조영술검사상 이상 소견은 보이지 않았다. 타 병원에서 시행했던 가슴 전산화 단층촬영 결과를 재검토하였고, 본원으로 전원하여 시행한 가슴 전산화 단층촬영, 가슴 자기공명 영상검사를 비교 확인한 결과 조영제에 불규칙하게 조영 증강되

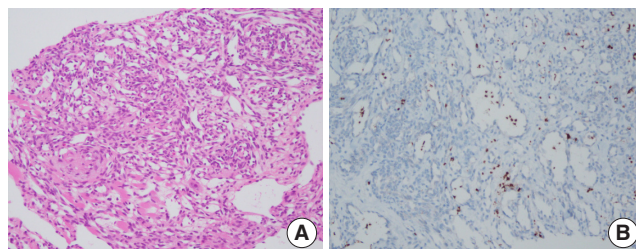


Fig. 4. Biopsy specimen showed (A) sheets of spindle cells with slit-like lumina and glomeruloid like structure (H&E, ×200) which were (B) glucose transporter-1 negative (×200), suggestive of Kaposiform hemangioendothelioma.

는 종괴를 발견하였다. 이 종괴는 심장의 아래쪽 경계와 횡격막, 가슴 벽의 앞쪽과 옆쪽을 침범하고 있는 혈관성 병변이었다(Fig. 3). 정확한 진단을 위하여 초음파 유도하 조직검사를 시행하였고, 조직검사 결과에서 현미경 소견상 카포시육종(Kaposi sarcoma)과 유사한 spindle cell 증식과 모세혈관종(capillary hemangioma)과 유사한 부분을 포함하며 특징적인 glomeruloid structure를 형성하는 병변이었다. 면역조직화학검사상 CD31 (+), GLUT-1 (-)로 카포시형 혈관내피종(Kaposiform hemangioendothelioma, KHE)이 진단되어 KMS에 합당함을 확인하였다(Fig. 4).

치료 및 경과: 환자가 본원으로 전원되었을 당시 왼쪽 흉강 내에 흉관이 삽입되어 있었다. 흉수는 장액성이었고 붉은색을 띄고 있어 혈성 흉수를 의심해볼 수 있었다. 진단을 위한 검사가 진행되는 동안 환아는 호흡곤란 소견을 보이지 않았고, 약간의 기침 외의 다른 증상은 없었다. 혈소판 감소증 및 혈액응고검사상 이상은 있었

으나 출혈 성향을 보이지는 않았다. 먹는 양 감소되지 않았고, 전신 상태는 양호하였다. KHE 진단 후 경구 prednisolone (1 mg/kg/day)을 투여하였으나 편측 흉수와 혈소판 감소증은 호전되지 않았고, 경구 propranolol (1.1 mg/kg/day)을 추가로 투여하기 시작한 후 편측 흉수와 혈소판 감소증이 호전되기 시작하여 추후 경구 propranolol을 점차 증량하기로 하고 퇴원하였다. 환자의 경우 vincristine 등 다른 약물은 투여하지 않았다.

고 찰

흉수는 여러 질환에 의해 흔하게 발생할 수 있는 증상 중 하나로 원인이 되는 기저질환이나 상태 역시 다양하다. 흉수가 발생하는 병태생리와 흉수의 성상도 원인 질환에 따라 매우 달라진다. 흉수의 양상은 기저질환에 따라 비특이적 소견을 보일 수 있으며, 이는 흉수의 감별 진단을 어렵게 하는 원인이 되기도 한다.¹

흉수는 다양한 상황에서 발생할 수 있으나 편측 흉수가 발생하는 경우는 드물다. 편측 흉수가 발견된 경우에 흉강 천자를 통하여 흉수의 성상을 확인하는 것이 진단에 중요하다. 흉수의 성상이 삼출액인지 누출액인지에 따라 예측 가능한 기저질환의 종류가 달라진다. 편측 흉수가 발견되었을 경우 반드시 고려되어야 하는 것이 혈성 흉수인데, 혈성 흉수는 흉수의 한 종류로서 흉막강 내에 혈액이 축적된 것을 말한다. 출혈의 양은 매우 다양할 수 있기 때문에 편측 흉수를 통하여 시행한 검사에서 적혈구가 관찰될 경우 혈성 흉수의 가능성을 고려하고 이를 유발할 수 있는 질환을 감별해야 한다. 혈성 흉수의 가장 흔한 원인은 종양, 외상, 결핵이 대부분이고 드물게는 대동맥 박리나 동맥류, 자궁내막증 등에 의한 출혈의 가능성도 고려해야 한다.³⁻⁵

혈성의 편측 흉수가 악화 및 지속되는 경우는 드물다. 그러나 진단과 치료가 늦어지면 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 정확한 진단과 치료만이 흉수로 인해 발생하는 이차적인 합병증이나 기저질환으로 인한 사망률을 낮추는 유일한 방법이나, 흉수의 성상만을 가지고 진단을 내리려고 할 경우 오진을 하게 될 가능성이 높다. 편측 흉수의 감별 진단이 매우 다양하고 광범위하기 때문에 진단적 흉강천자가 매우 중요하다. 하지만 흉강 천자의 결과만으로는 흉수가 발생한 원인을 단정지을 수 없다. 정확한 진단을 위해서는 진단적 흉강천자의 결과를 환자의 임상 증상 및 경과와 함께 적절히 해석하여, 진단의 단서를 얻기 위해 필요한 다양한 보조적 추가 검사들을 결정하고 시행해야 한다.⁶⁻⁸

카포시형 혈관내피종을 동반한 KMS는 혈액검사상 심각한 혈소판 감소증, 소모성 응고병증과 함께 거대한 혈관성 병변이 동반된 경우를 말하는 매우 드문 질환이다. 종양의 위치나 크기의 영향에 따라 심각한 혈액 응고 이상과 혈소판 감소증을 일으켜 생명을 위협하는 출혈을 일으키는 경우가 종종 있는 것으로 보고된다.

KMS를 빠르게 인지하고 진단하여 치료하는 것이 치명적인 출혈로 인한 합병증을 예방하고 사망률을 줄이는 가장 중요한 방법이다. Croteau 등⁹은 KMS는 진단 당시 증상이 있는 경우가 대부분이지만 약 11%에서는 증상이 없다가 추후에 발생하는 경우가 있다고 보고하였고, 대부분의 환자가 진단 당시 혈소판 수 100,000/ μ L 미만의 혈소판 감소증을 보이지만 28%에서는 혈소판 감소증을 보이지 않는 경우도 있다고 보고하였다. 이렇듯 KMS는 작고 얇은 피부 병변만을 가진 경우로부터 생명을 위협하는 내부 장기의 침투성의 병변까지 그 스펙트럼이 매우 다양하다. KMS로 진단된 대부분의 환자는 유아기에 전형적인 피부표면의 병변과 혈소판 감소증을 보이는 것으로 되어있지만 피부표면의 병변이 없는 경우는 비전형적인 증상을 보이게 되어 그 진단이 매우 어려울 수 있다.¹⁰⁻¹⁵ 다른 질환과 매우 유사한 초기 임상 증상과 다양한 정도의 혈액검사의 이상으로 인하여 드물지만 KMS라는 질환을 의심하는 것 자체가 진단에 매우 중요할 수 있다.

급번 증례에서 언급된 환아는 첫 진단 당시 편측 흉수를 보이고 있었고 혈소판 감소증이나 피부의 병변을 보이지 않았다. 뚜렷한 증상이 없이 편측 흉수가 반복되었고, 혈액검사상에서는 점차 혈소판 감소증과 저섬유소원혈증, 빈혈이 진행하였다. 환아는 수차례 수혈과 여러 약물을 투여 받았으나 뚜렷한 효과는 없었다. 흉수와 함께 발생한 진행성 파종성 혈관 내 응고 소견으로 보아 흔하게는 감염으로부터 기타의 혈액 종양 질환 및 자가면역 질환 등과 감별이 필요하였고, 환자의 경우 편측 혈성 흉수의 원인으로 흉강 내 혈관성 병변의 가능성을 의심하고 동반된 혈소판 감소증을 통해 KMS의 가능성을 고려하는 것이 진단에 매우 중요하였다. 가슴 전산화 단층촬영과 가슴 자기공명영상으로 KMS를 시사하는 혈관성 병변을 발견하였고, 흉강 내 병변의 발견을 통하여 난치성의 편측 흉수는 혈성 흉수였으며, 반복되는 혈소판 감소증과 저섬유소원혈증 또한 종양의 소모에 의한 이차적인 결과임을 알 수 있었다.

저자들은 일반적인 치료에 불응하는 혈소판 감소증을 동반하는 재발성 편측 흉수를 주소로 내원한 영아에서 가슴전산화 단층촬영, 가슴 자기공명영상과 조직검사로 KMS를 진단하였다. 영아에서 발생하는 편측 혈성 흉수는 그 자체로 흔하지 않으며, 본 증례와 같이 난치성 재발성 경과를 보일 경우 진단과 치료에 큰 어려움을 겪을 수 있다. 따라서 비특이적 흉수 증상을 보이는 환자의 경우 동반된 다른 이상에 대한 면밀한 검토와 적절한 영상검사를 통해 단계적이고 다학적인 진단적 접근이 필요하다.

REFERENCES

- Hooper C, Lee YC, Maskell N; BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65 Suppl 2:ii4-17.
- Buckley MF, James JW, Brown DE, Whyte GS, Dean MG, Chesterman

- CN, et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost* 2000;83:480-4.
3. Sato T. Differential diagnosis of pleural effusions. *Jpn Med Assoc J* 2006; 49:315-9.
4. McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach. *Am J Crit Care* 2011;20:119-27.
5. Broderick SR. Hemothorax: Etiology, diagnosis, and management. *Thorac Surg Clin* 2013;23:89-96.
6. Varsano S, Edelstein E, Gendel B, Smorzik J. Bilateral and unilateral spontaneous massive hemothorax as a presenting manifestation of rare tumors. *Respiration* 2003;70:214-8.
7. Kumar S, Verma SK, Singh R, Prasad R. Hemorrhagic pleural effusion secondary to sarcoidosis: a brief review. *Ann Thorac Med* 2009;4:27-31.
8. Nanaware S, Gothi D, Joshi JM. Hemorrhagic pleural effusion due to pleural hemangioma. *J Assoc Physicians India* 2003;51:623-5.
9. Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, Alomari AI, Fishman SJ, Mulliken JB, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. *J Pediatr* 2013; 162:142-7.
10. San Miguel FL, Spurbeck W, Budding C, Horton J. Kaposiform hemangioendothelioma: a rare cause of spontaneous hemothorax in infancy. Review of the literature. *J Pediatr Surg* 2008;43:e37-41.
11. DeFatta RJ, Verret DJ, Adelson RT, Gomez A, Myers LL. Kaposiform hemangioendothelioma: case report and literature review. *Laryngoscope* 2005;115:1789-92.
12. Lee JW, Jung HL, Shim JW, Kim DS, Shim JY, Park MS, et al. A case of Kasabach-Merritt Syndrome successfully treated with Interferon-alpha 2b and propranolol. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2015;22:161-6.
13. Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001;112:851-62.
14. Fernández Y, Bernabeu-Wittel M, García-Morillo JS. Kaposiform hemangioendothelioma. *Eur J Intern Med* 2009;20:106-13.
15. Kelly M. Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57:1085-9.