

## 급성 심근경색증으로 임상 발현한 혈전성 혈소판감소성 자반증 1예

서울중앙병원 내과, 임상병리과\*

이철환 · 김재중 · 명승재 · 김주영 · 정해혁 · 송재관 · 지현숙\* · 이종구

= Abstract =

### A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura(TTP) Presented with Acute Myocardial Infarction(AMI)

Cheol Whan Lee, M.D., Jae Joong Kim, M.D., Sung Jae Myung, M.D.,  
Ju Young Kim, M.D., Hae Hyuk Chung, M.D., Jae Kwan Song, M.D.,  
Hyun Sook Chi, M.D.,\* Simon Jong Koo Lee, M.D.

*Department of Medicine, Department of Clinical Pathology\**

*Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea*

A 77-year-old woman was admitted to this hospital for evaluation of chest pain for 3 days. On physical examination, icteric sclerae, inspiratory crackles on both lower lung field and normal heart sounds were observed. Electrocardiograms showed pathologic Q waves with ST elevations in the precordial leads(V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>). Chest X-rays showed mild pulmonary edema with anteroseptal wall akinesia. Cardiac enzyme studies were compatible with AMI. Hematologic investigation revealed severe thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia. Coagulation profiles were normal. Coombs' test, sucrose lysis test, anti-platelet antibody, and anti-nuclear antibody were all negative. Urinalysis showed albuminuria(+++) and microscopic hematuria. Initial therapy with aspirin, nitrate, morphine, and prednisolone was started. Ten hours after admission, she developed agitation, aphagia, and confusion with progression to coma. Computed tomography of the brain was normal. Five units of fresh frozen plasma were infused. After one day, platelet counts slightly increased. But cardiogenic shock ensued and she died despite cardiopulmonary resuscitation.

AMI has not been reported in association with TTP. This patient had no risk factors for coronary artery disease and no previous history of angina. TTP was clinically diagnosed with confidence by excluding other known cause of microangiopathic hemolytic anemia with thrombocytopenia. Coronary angiogram and bone marrow examination could not be performed due to a rapidly fatal course. The etiology of AMI in this patient was not confirmed, but clinical evidence strongly supported etiologic association with TTP.

**KEY WORDS :** Acute myocardial infarction · Thrombotic thrombocytopenic purpura.

## 서론

혈전성 혈소판감소성 자반증(Thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)은 미세 맥관 용혈성 빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)과 혈소판 감소증, 신기능 장애, 신경학적 이상 및 발열을 특징으로 하며, 병리학적으로는 각종 장기의 소혈관과 모세혈관에 초자양 혈전(hyaline thrombi)소견을 보이는 원인 미상의 드문 질환이다<sup>1)</sup>. TTP에서 심기능 장애는 다른 장기에서와 같이 소혈관과 모세혈관에 초자양 혈전소견이 관찰되어, 이와 연관하여 발생하는 것으로 생각되며, 각종 전도 장애<sup>2, 4)</sup>와 이로인한 급사<sup>3)</sup> 및 심근염과, 심부전증<sup>5)</sup>이 발생할 수 있는 것으로 보고되어 있다. 그러나 TTP에서 급성 심근 경색증의 발병 가능성은 제시되어 왔으나, 아직까지 임상 증례의 보고는 없었다.

본 증례는 협심증의 병력과 관상 동맥 질환의 위험인자가 없는 환자에서 급성 심근 경색증으로 임상 발현하여, 중추신경계와 신장을 포함한 주요한 장기를 침범하는 급성 중증 TTP로 진단된 경우이다. 저자들은 본 증례를 급성 심근경색증으로 임상 발현한 최초의 TTP임상 증례로 생각하며 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

### 병력:

77세의 여자 환자가 3일전 부터 시작된 좌측 전흉부 동통과 안정시 호흡 곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 6개월전에 시행한 종합검진에서 심혈관계의 이상소견은 없었으며, 건강한 생활을 해왔다. 내원 3일전에 2시간 동안 지속되는 전 흉부 동통이 갑자기 발생하였으며, 이후 간헐적인 흉통이 반복되었으나, 내원 당일에는 호흡 곤란의 증상이 발생하여 응급실을 통하여 입원하였다. 과거력상 당뇨병, 고지질혈증, 고혈압 및 협심증의 병력은 없었다. 가족력상 심질환과 혈액 질환의 병력은 없었으며, 술과 흡연은 하지 않았다.

### 이학적 소견:

내원 당시 혈압은 110/70mmHg, 체온은 36.5℃,

맥박수 분당 90회, 호흡수 분당 26회 이었다. 숨이 차보였으며, 경정맥 압력은 4cm H<sub>2</sub>O 이었으며, 흉부 청진상 양측 폐저부에서 흡기시 악설음이 들렸으며, 심장 청진은 정상이었다. 우측 상지에 광범위한 자반이 관찰되었으며, 기타 이학적 소견은 정상이었다.

### 검사소견:

#### 1) 일반 혈액 검사

6개월전 : 백혈구 4900/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 12.1g/dl, 혈소판 311,000/mm<sup>3</sup>

내원 당일 : 백혈구 6700/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 7.5g/dl, 혈소판 7,000/mm<sup>3</sup>

내원후 1일 : 백혈구 6900/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 9.0g/dl, 혈소판 21,000/mm<sup>3</sup>

#### 2) 말초 혈액 검사(Fig. 1)

심한 혈소판의 감소와, 적혈구의 anisocytosis, polychromasia, schistocyte, helmet cell, microspherocyte, tear drop cell등 미세 맥관 용혈성 빈혈에 합당한 소견이다.

#### 3) 혈액 응고 검사

내원 당일 : prothrombin time 80%, aPTT 31.6sec (control 29.0sec), FDP 10μg/ml(normal<10μg/dl), D-dimer 1μg/ml(normal<0.5μg/ml)

내원 1일 : prothrombin time 86%, aPTT 27.4sec (control 29.0sec), FDP 5μg/ml(normal<10μg/ml), D-dimer 1μg/ml(normal<0.5μg/ml)

#### 4) 일반 화학 검사

Ca 8.2mg/dl, P 3.8mg/dl, BUN 42mg/dl, Cr 1.1 mg/dl, Uric acid 6.9mg/dl, Cholesterol 170mg/dl, Protein 7.0g/dl, Albumin 3.2g/dl, Ferritin 579ng/ml, AST 124IU/L, ALT 32IU/L, Alkaline phosphatase 184 IU/L, Bilirubin(total 3.3, direct 0.9mg/dl), Vitamin B12 745pg/ml, Folate 4pg/ml, Plasma hemoglobin 92.2g/dl(normal<5)

#### 5) 혈액 배양 검사

내원 당시 및 내원 1일째 시행한 총 6쌍에서 모두 음성이었다.

#### 6) 심근 효소 검사

내원 당일 : CK 290U/L, CK-MB 11U/L, LDH 4100U/L(LDH1 30%, LDH2 25%)

내원 1일 : CK 270U/L, CK-MB 15U/L, LDH 4900

U/L(LDH1 34%, LDH2 29%)

#### 7) 혈청검사

Coombs' test(negative), Sucrose lysis test(negative), Anti-platelet antibody(negative) HBsAg(-)/Ab(-), AntiHCV(-), C3(70mg/dl), C4(13.2mg/

dl)

#### 8) 동맥혈 검사

PH 7.47, PaCO<sub>2</sub> 26.6mmHg, PaO<sub>2</sub> 66.9mmHg, HCO<sub>3</sub> 19.4mEq/L, SaO<sub>2</sub> 94.7%

#### 9) 소변 검사

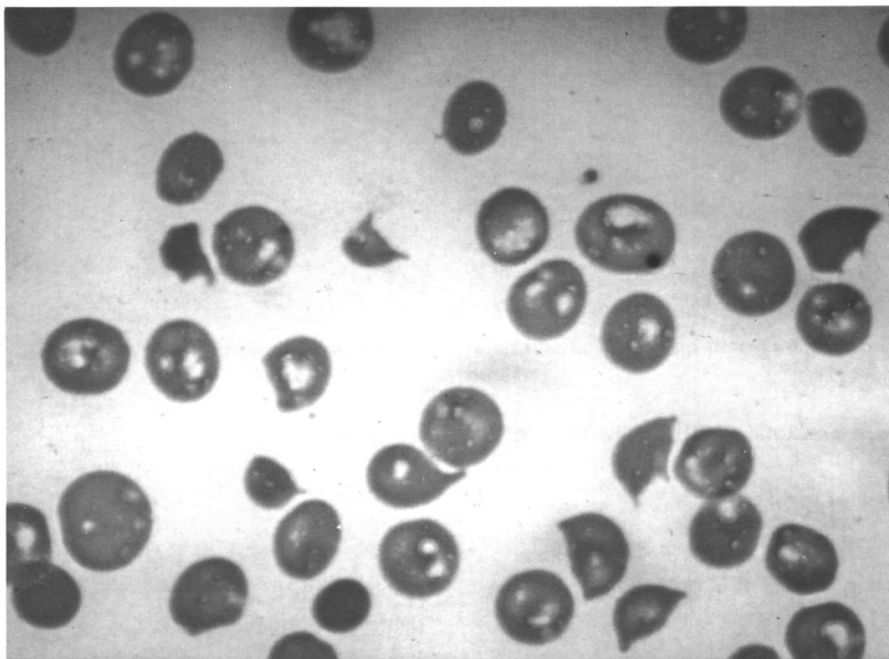


Fig. 1. Peripheral blood smear shows marked anisocytosis, polychromasia, helmet cell, schistocytes, tear drop cells, and microspherocytes, characteristic findings in microangiopathic hemolytic anemia.

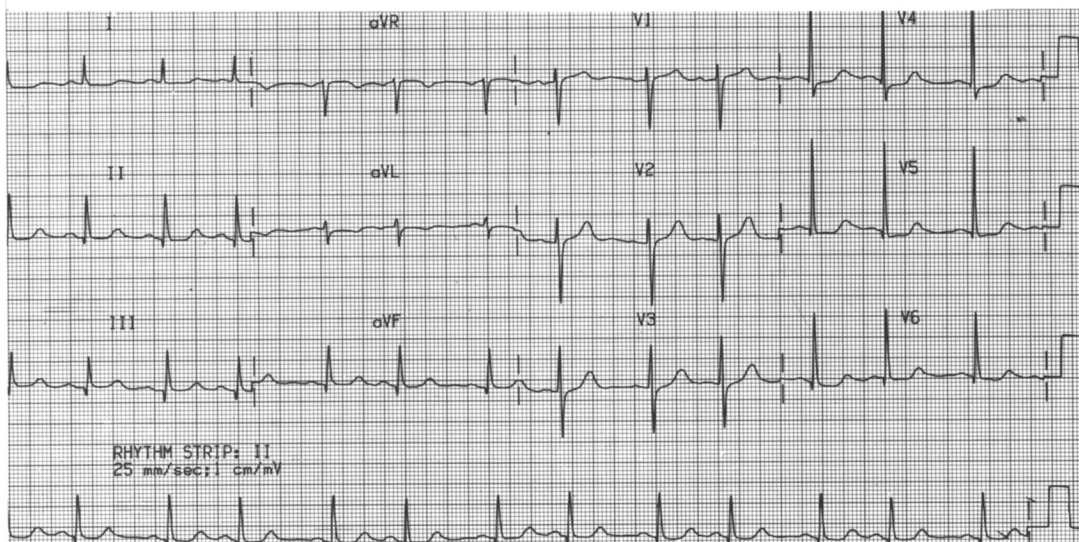


Fig. 2. An electrocardiogram taken 6 months before admission shows normal finding.

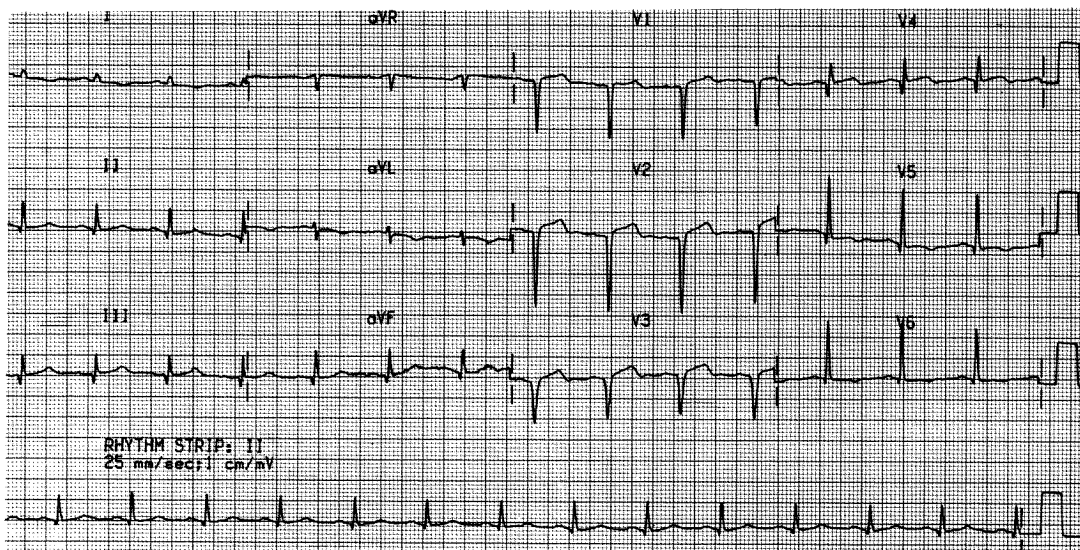


Fig. 3. An electrocardiogram on the day of admission shows pathologic Q wave with ST elevation in precordial lead(V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>)

albumin + + +, ketone +, RBC many/HPF, WBC

6-10/HPF

#### 10) 심전도 검사

내원 6개월전(Fig. 2) : 정상 소견이다.

내원 당일(Fig. 3) : 전 흉부의 V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>에서 STelevation과 병적인 Q파가 보인다.

#### 11) 흉부 X선 촬영

경도의 심비대 소견과 양측 폐저부에 폐부종 소견을 보였다.

#### 12) 심 초음파 검사

좌심실 수축기능의 저하(ejection fraction 40%)와 anteroseptal, apical wall akinesia 소견을 보였다.

#### 경과 :

환자는 내원후 aspirin, nitrate, morphine, prednisolone(1mg/kg)을 사용하였으며, 내원 10시간 후에 불안 증상과 실어증 증상이 갑자기 발생하였으며, 수분후 혼수 상태로 진행하였다. 응급으로 시행한 뇌 컴퓨터 촬영 검사상 출혈의 증거는 없었으며, TTP와 관련하여 발생한 일과성 허혈장애, 혹은 뇌경색증의 초기 단계로 보고 신선 혈장을 주사하였다. 내원 1일후 추궁 검사한 혈소판수는 약간 상승하였으나 혼수상태는 계속되었으며, 내원 36시간후 심인성 쇼크가 발생하였으며, 심폐소생술의 시행에도 불구하고 3시간후 사망하였다.

## 고찰

TTP는 미세 맥관 용혈성 빈혈과 혈소판 감소증 및 platelet rich thrombi를 특징으로 하는 원발성 질환으로서 1924년 Moschcowitz에 의해 최초로 기술되었으며, 매우 드물게 발생하나 초기에 치료하지 않으면 대부분 사망하는 치명적인 질환이다. 발병 연령의 분포는 모든 연령에서 발생 가능하나 20대에 호발하며 특히 여자에서 많이 발생한다<sup>1)</sup>.

TTP의 병인은 밝혀져 있지는 않으나, 혈관 내 피세포의 일차적인 기능장애로 인하여 이차적으로 혈소판 응집이 형성되거나 혈관내에 circulating toxin이 존재하여 이차적으로 혈소판 응집이 발생한다는 두 부류의 가설이 제시되고 있다. 최근 unusually large vWF(ULvWF)가 TTP환자에서 발견되어 이것에 의해 혈소판의 응집이 촉진된다는 가설과, TTP환자에서 혈소판응집을 억제하는 protective IgG가 결여되어 있다는 연구 보고가 있으나 그 인과관계는 확실하지 않았다<sup>1,6)</sup>.

TTP의 임상 발현은 대부분 건강하던 사람에서 갑자기 발병하는 것이 보통이며, 발병 수일내에 사망하는 급성 중증형에서 재발이 반복되는 임상 경과를 밟는 만성형에 이르기 까지 다양한 형태의 임상경과를 취하는 이질성 질환군이다<sup>1,6)</sup>. 부검시

모든장기의 소동맥 및 모세혈관에 혈소판 응집에 의한 초자양 혈전이 관찰되며, 침범된 장기는 손상 정도에 따라 가역적인 허혈성 변화에서 비가역적 경색증에 이르기 까지 다양한 소견을 관찰할 수 있다<sup>1)</sup>. 1955년 Gasser등에 의해 기술된 hemolytic uremic syndrome은 신손상(renal involvement)을 주증상으로 하는 TTP의 한 임상스펙트럼으로 생각된다<sup>6)</sup>. 즉 전신 각 장기의 소혈관에 혈소판 응집에 의한 허혈성 변화가 다양하게 나타날 수 있다. 따라서 중추신경계 침범시에는 허혈성 변화의 정도에 따라 일과성 장애에서 뇌경색증 및 혼수에 이르는 다양한 신경학적 이상이 발생할 수 있으며, 신장 침범시에는 단백뇨, 혈뇨 및 신기능 장애를 가져올 수 있으며, 기타 모든 장기의 이상 소견이 동반될 수 있다. 본 증례는 내원시 단백뇨와 현미경적 혈뇨를 동반한 신침범의 소견외에, 경과중 혼수 상태가 발생하였으며 컴퓨터 촬영은 정상소견을 보였으나 허혈성 장애로 인한 혼수로 생각된다.

TTP에서 심장이 침범된 경우는 소수의 증례 보고가 있었으나 TTP와 연관하여 발생한 심근 경색증의 보고례는 없었다. Ridolfi등은 TTP환자 17례의 부검에서 cardiac arteriolar microthrombi, petechial hemorrhage가 모든 환자에서 있었음을 보고하였다. 심장 침범으로 인한 임상발현은 급사, 전도 장애, 심부전증 및 심근염 등이 보고되어 있으며 이들은 소혈관 폐쇄로 인하여 발생하는 것으로 생각된다<sup>1-5)</sup>. 본증례는 심혈관 조영술이나 부검을 시행하지는 못하였으나, 협심증의 병력이 전혀 없고, 심혈관 질환의 위험인자가 없었으므로 TTP로 인하여 전반적인 심기능 장애와 심근경색증이 발생한 것으로 생각된다. TTP의 진단은 임상적으로하며, 아직까지는 TTP에 진단적인 검사소견은 없는 실정이다. 따라서 미세 맥관 용혈성 빈혈과 혈소판 감소증이 있는 환자에서 자가 면역성 용혈성 빈혈, 에반스 증후군(Evans syndrome), 전신성 홍반성 낭창, 자간증, 발작성 야간 혈색 요증, 범발성 혈관내 응고증, 급성 혈관염 등의 질환이 배제되면 TTP로 진단할 수 있다. 조직검사는 진단을 위해서 반드시 필요한 것은 아니나, 치주, 골수, 콩팥 등에서 시행할 수 있으며, 소혈관과 모세혈관에 초자양 혈전을 증명하면 진단에 도움이 된다<sup>1,6)</sup>. 본 증례는

내원 당시 미세 맥관 용혈성 빈혈과 심한 혈소판 감소증이 있었으며 상기한 질환이 모두 배제 되었으므로 TTP의 진단에는 어려움이 없었으며, 또한 발열 증상이 없었던 것을 제외하면 소위 TTP의 pentad중 4가지 증상이 모두 있었다.

TTP는 과거에는 100% 사망하는 치명적인 질환이었으나, 1959년 Rubenstein등이 교환 수혈(exchange transfusion)에 의해 최초의 치료예가 보고된<sup>7)</sup> 이래 1970년대 말 plasma exchange, plasma infusion이 도입되면서 치료에 획기적인 발전이 있었다<sup>8)</sup>. 이후 Gail등은 두가지 치료법을 비교 연구하여 plasma exchange가 우수한 치료법임을 밝혔으며, 장기간의 생존율이 70~90%에 이른다고 발표하였으나, 이들 중 10~30%의 환자는 재발하였다<sup>9)</sup>. 이외에 임상증상이 경한 환자에서는 prednisolone 1mg/kg를 사용해볼 수 있으며<sup>10)</sup>, plasma exchange, prednisolone등이 효과가 없을 때에는 혈소판의 microtubule의 형성을 억제하여 작용하는 vincristine을 사용해 볼 수 있으나 효과는 미지수 이다. 과거에 사용하던 aspirin, dipyridamol, albumin or globulin infusion(exchange), splenectomy등은 효과가 없는 것으로 생각된다<sup>1-6)</sup>. 이외 혈소판 응집을 촉진하는 것으로 알려진 ULvWF와 platelet glycoprotein Ib의 응집을 방해하는 ATA(aurin tricarboxylic acid)를 사용하거나, ULvWF를 제거한 cryosupernatant exchange를 이용한 치료가 시도되고 있으나 더 많은 연구가 필요한 상태이다<sup>6)</sup>. 본 증례의 경우는 경과가 매우 신속하여 plasma exchange를 시도할 시간적인 여유가 없었으나 fresh frozen plasma 투여와 prednisolone을 사용한 후에 혈소판 수의 일시적인 상승이 관찰되었으나 심근경색증의 진행으로 사망하였다. 이상에서 설명한 바와 같이 TTP는 과거에 비해 plasma exchange의 도입으로 생존율이 크게 향상된 것은 사실이나, 아직까지는 경험적인 치료 단계에 불과하며, 보다 근본적인 치료를 위해서는 병인 기전에 관한 명확한 규명이 필요한 상태이다. 급성 심근경색증은 혈전으로 인한 관상 동맥 폐쇄가 주요한 발병기전이나, 다양한 원인으로 발생 가능하며, TTP 또한 급성 심근경색증의 한 원인으로 제시되어 왔으나 증례보고는 없는 상태이었다. 그러나 본 증례의 보고로서 TTP도 드문 질환이기는 하나 급성 심근경색증을 유발할 수 있는

하나의 원인 질환으로 기록되어야 한다고 생각한다. 또한 TTP환자에서 심근경색증의 발병시에는 가능한 빨리 plasam exchange를 시행하는 것이 필요하다고 생각하며, 조기 진단과 조기 치료만이 사망율을 줄일 수 있는 가장 중요한 요인이라 할 수 있다.

## 요 약

TTP는 전신 각 장기의 소혈관 및 모세혈관에 초자양 혈전을 형성하며 다양한 형태로 임상 발현하는 원인 불명의 질환으로서, 심장을 침범시에는 전도 장애에 의한 급사와 심근염, 심부전증 및 심근경색증을 가져올 수 있다.

저자들은 급성 심근경색증으로 임상발현하여 급속한 임상경과를 밟아 심인성 쇼크로 사망한 TTP 증례를 보고하였다. 향후 더 많은 연구를 통하여 TTP의 병인 및 급성 심근경색증과의 연관성 여부에 관한 명확한 규명이 필요하다고 생각한다.

## References

- 1) Murphy PA : *Thrombotic thrombocytopenic purpura*. JAMA 265 : 91-94, 1991
- 2) James TN, Monto RW : *Pathology of the conduction in thrombotic thrombocytopenic purpura*. Ann Intern Med 65 : 37-43, 1966
- 3) Geisinger KR, Solomon AR : *Sudden cardiac death*

- in thrombotic thrombocytopenic purpura*. Arch Pathol Lab Med 103 : 599-600, 1979
- 4) Ridolfi RL, Hutchins GM, Bell WR : *The heart and conduction system in thrombotic thrombocytopenic purpura*. Ann Intern Med 19 : 357-363, 1979
- 5) Webb JG, Butany IJ, Langer G, Scott TG, Liu PP : *Myocarditis and myocardial hemorrhage associated with thrombotic thrombocytopenic purpura*. Arch Intern Med 150 : 1535-1537, 1990
- 6) Hoffman R, Benz J, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ : *Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome*. Churchill Livingstone Inc 1495-1501, 1991
- 7) Rubenstein MA, Kagan BM, MacGillviray MH, Sacks H : *Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood transfusion*. Ann Intern Med 51 : 1409-1419, 1959
- 8) Byrness JJ, Khurana M : *Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with plasma*. N Engl J Med 297 : 1386-1387, 1977
- 9) Rock GA, Shumark KH, Baskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, Spasaff RA : *Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura*. N Engl J Med 325 : 393-397, 1991
- 10) Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS : *Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome*. N Engl J Med 325 : 398-403, 1991