

급성 심근경색증을 동반한 혈전성 혈소판 감소성 자반증 1예

경희대학교 의과대학 순환기내과학교실

이태희 · 김진혁 · 김완중 · 박지영 · 강홍선
조정휘 · 김권삼 · 송정상 · 배종화

A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Acute Myocardial Infarction

Tae-Hee Lee, MD, Jin-Hyuk Kim, MD, Wan-Jung Kim, MD,
Ji-Young Park, MD, Heung-Sun Kang, MD, Chung-Whee Choue, MD,
Kwon-Sam Kim, MD, Jung-Sang Song, MD and Jong-Hoa Bae, MD

Division of Cardiology of Department of Internal Medicine, Kyunghee University Medical School, Seoul, Korea

ABSTRACT

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is an unusual syndrome characterized by a clinical picture of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura, neurologic symptoms, renal disease and fever. Although widespread vascular thrombosis is common in TTP, the evidence of cardiac involvement is less clear. We report the first Korean case of a 22-year-old woman with TTP associated with acute myocardial infarction. With continued plasmapheresis, the clinical status of TTP improved markedly and was stabilized. Serial echocardiograms showed improvement of the cardiac wall motion. (Korean Circulation J 2003;33(11):1048-1052)

KEY WORDS : Thrombotic thrombocytopenic purpura ; Acute myocardial infarction ; Plasmapheresis.

서론

혈전성 혈소판 감소성 자반증은 드문 질환으로 여전히 그 기전이 잘 알려져 있지 않으며, 병태 생리학 미세혈관에서 형성된 미세혈전이 결국 여러 장기를 침범하게 되어 다양한 증상과 증후를 나타내게 된다. 이 질환은 특징적으로 혈액응고 검사상 이상이 없거나 미약한 증가 소견을 보이며 미세혈관병성 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 신경학적 증상, 고열, 신기능 장애를 특징

으로 하는 질환이다.¹⁾

많은 문헌에서 부검결과상 뇌, 심장, 신장, 부신 채장 등을 포함한 대부분의 장기의 세동맥 및 모세 혈관에 미세혈전 및 점상 출혈이 발견되었고 이것이 병태생리로 이해되고 있다.²⁾

그러나, 임상적으로 문제가 될 만큼 심장을 침범하는 경우는 상당히 드물고 이때 보이는 증후로 부정맥, 심근염 등이 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 최근 혈전성 혈소판 감소성 자반증 환자 10명을 대상으로 한 전향적 연구에서 2명이 심근효소의 상승 및 임상적으로 명백한 심근경색을 동반했다는 보고가 있었으며,³⁾ 이 질환에서 심근경색을 동반하여 혈장 교환술로 완전히 회복한 보고는 전세계적으로 매우 드물고 특히 국내 문헌상 찾아볼 수 없었기에 저자들은 고열과 의식변화로

논문접수일 : 2003년 6월 24일

심사완료일 : 2003년 8월 16일

교신저자 : 강홍선, 130-702 서울 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 의과대학 순환기내과학교실

전화 : (02) 958-8074 · 전송 : (02) 968-1848

E-mail : khsg3358@hanmail.net

내원한 22세 여자환자에서 급성 심근경색증을 동반한 혈전성 혈소판 감소성 자반증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김세정, 여자, 22세.

주 소 : 고열과 의식저하.

현병력 : 저지능아로 비교적 건강히 지내던중 내원 20일전 고열과 의식 변화로 인근 병원을 방문하여 혈액검사와 뇌척수액 검사상 이상이 없다는 말 듣고 귀가하였으나, 증상이 더 악화되어 이에 대한 자세한 검사와 치료를 위하여 입원하였다.

과거력 : 내원 7개월 전부터 이명과 환청으로 정신분열증 진단 후 내원 14일 전까지 정신과 약물 치료를 받아오던 중으로 이외에는 특이 사항 없었다.

가족력 : 특이사항 없었다.

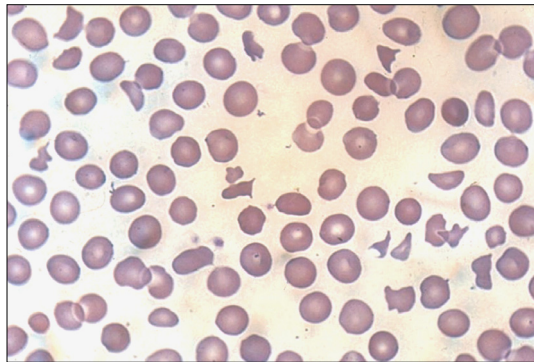


Fig. 1. Peripheral blood smear on admission, showing fragmented RBCs (red blood cells).

이학적 검사 : 내원시 진찰소견에서 혈압은 측정되지 않았으며 맥박은 165회/분, 호흡수 34회/분, 체온은 40.2도였으며, 혼수 상태에 급성병색을 띠고 있었으며 우측이 좌측보다 큰 비대칭성 동공확대 및 동공빛 반사는 소실된 소견을 보이고 있었다. 흉부 청진상 심음은 빠르고 규칙적이었고 심잡음은 청진되지 않았으며 수포음 없는 정상 호흡음이었다. 결막출혈과 함께 전신에 자반증이 관찰되었다.

검사실 소견 : 혈액학적 검사상 백혈구 $12600/\text{mm}^3$, 혈색소 9.6 g/dL, 혈소판 $57 \times 10^3/\text{mm}^3$, 생화학 검사상 BUN 51 mg/dL, Cr 2.5 mg/dL, Na 153 mEq, K 2.6 mEq, Cl 112 mEq, protein 6.0 mg/dL, albumin 2.8 g/dL, AST 162 U/L, ALT 89 U/L, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.2 mg/dL, glucose 168 mg/dL이었으며 LDH 1008 U/dL, CK 6400 U/dL, CK-MB 103.6 U/dL, TnI 23U/dL로 심근 효소검사는 증가되어 있었고, 혈액응고 검사상 aPTT 31초, PT INR 1.31이었으며, fibrinogen, FDP, D-dimer는 정상 범위였다. 말초혈액도말 검사상 분열적혈구가 관찰되었다(Fig. 1). 직접 및 간접 Coombs' 검사상 음성이었다. ANA, ANCA, antiphospholipid 항체 모두 음성이었다. 소변 검사상 혈뇨나 농뇨 소견은 없었으나 trace 정도의 단백뇨 및 혈색뇨가 있었으며 동맥혈 검사상 PH 7.60, PCO₂ 14.7 mmHg, PO₂ 69.9 mmHg, HCO₃ 14.3 mEq이었다. B형 간염표지자, C형 간염표지자, anti-HIV 항체, VDRL 항체 모두 음성이었다.

흉부 방사선 검사 : 정상 소견이었다.

심전도 검사 : I, aVL, V2-3에 ST 분절이 상승되었다(Fig. 2).

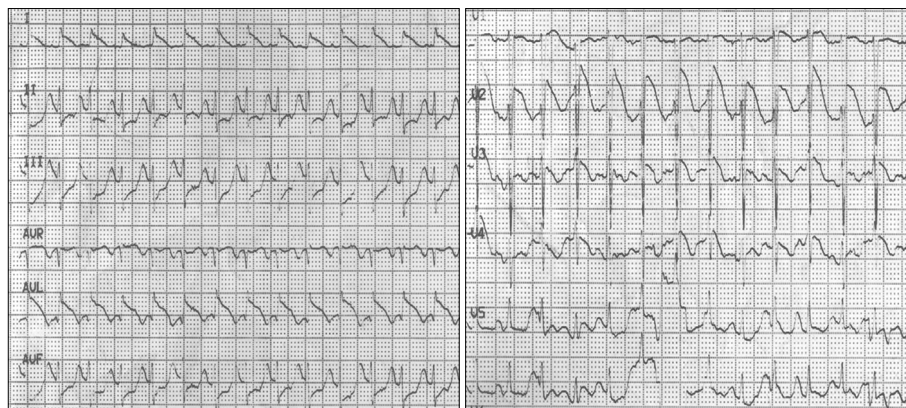


Fig. 2. Electrocardiography on admission, showing ST segment elevation on lead I, aVL, V2, V3.

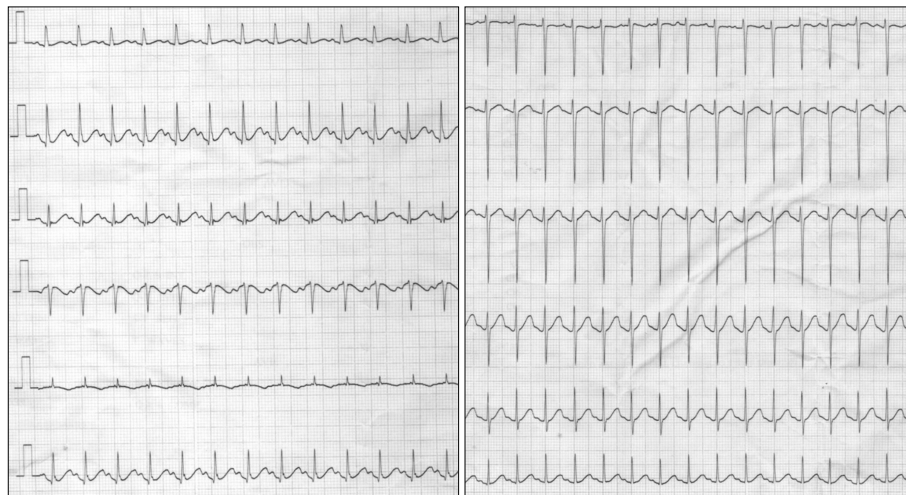


Fig. 3. Electrocardiography after recovery, showing loss of ST segment elevation on lead I, aVL, V2, V3.

뇌 컴퓨터 촬영상 : 좌측 후두엽에 약 15 cc 가량의 출혈이 관찰되었다.

심초음파검사 : 전벽과 중격에 심근 운동성이 감소하였다.

치료 및 경과 : 패혈증의 증거가 전혀 없는 상태에서, 혈액응고 검사상 미약한 증가 혹은 정상소견과 함께 혈소판 감소증, 미세혈관병성 용혈, 전신에 자반증, 뇌출혈, 고열과 의식 장애를 통해 혈전성 혈소판 감소성 자반증으로 진단하였고 심전도 및 심초음파와 심근효소 검사를 통하여 급성 심근경색증과 동반된 것을 확인할 수 있었다. 내원후 심근효소가 지속적으로 증가하였으며 신전냉동혈장으로 혈장 교환술을 7회 시행한 후 점차 의식 회복과 함께 생체 징후가 안정화 되었으며 점차 심근효소가 감소하였으며 심전도의 ST분절 상승도 소실되었고 Q파도 관찰되지 않았으며, 추적 심초음파상 심근 운동성이 회복된 경과를 보였다(Fig. 3).

환자는 퇴원 후 현재까지 증상의 재발은 없으며 추적 관찰 중이다.

고 찰

혈전성 혈소판 감소성 자반증은 미세혈관의 파종성 혈전형성과 미세혈관병성 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 신경학적 증상, 고열, 신기능 장애를 특징으로 하는 질환이다. 이 질환은 여성이 남성보다 2배 더 많이 발생하고 30~40대에 제일 많이 발생한다고 알려져있다.¹⁾

부검에서 뇌, 심장, 신장, 부신 췌장등을 포함한 대부분의 장기에 세동맥 및 모세혈관의 미세혈전 및 점상 출혈이 발견되었고 이로 인해 다발성 장기 부전증이 나타나는 것으로 병태생리가 생각되어지고 있다.²⁾

이제까지 일반적으로 알려진 이 질환의 병태생리기전은 비정상적인 von Willebrand Factor의 방출과 혈관 내피세포의 손상 및 혈소판의 응집을 조장하는 platelet activating factor, calpain, cathepsin 등이 추정되고 있다. 혈소판의 전신성 미세혈전이 소모성 혈소판 감소증 및 말단장기의 허혈을 초래하고 혈관내 용혈로 인하여 발생한 분열적혈구는 세동맥 및 모세혈관을 폐색시킨다. 이렇게 형성된 혈전은 전형적으로 혈관주위염증을 동반하지 않고 fibrinogen, fibrin이 거의 없는 von Willebrand Factor 및 혈소판으로 구성된 혈전이 특징적이다. 몇몇 연구에 의하면 이 질환에서 정상인에게 없는 비정상적으로 큰 multimeric form의 von Willebrand Factor이 관찰되었으며 이것은 병적으로 혈소판의 응집을 매우 잘 일으킨다고 보고하였다. 그러나 최근에는 몇 년간 von Willebrand Factor의 분해과정의 문제가 이 질환의 확실한 병인이라는 것이 밝혀졌다. 1997년 Furlan 등⁴⁾에 의하면 혈전성 혈소판 감소성 자반증의 환자에서 von Willebrand Factor cleaving enzyme인 ADAMTS 13(a disintegrin and metalloprotease, with thrombospondin-1-like domains)의 활성이 심하게 결핍되어 있는 것을 보여주었다.

특히 뇌와 신장의 침범은 명백한 임상 증상, 대개는

두통, 뇌신경 장애, 실어증, 편마비, 혼수 등의 신경학적 증상 및 심부전 및 혈뇨로 나타낸다.

혈전성 혈소판 감소성 자반증은 전신성 혈관에 혈전이 발생한다는 점이나 부검에서 심장에 혈전 및 출혈이 발견된다는 점을 보았을 때 심혈관계증상을 많이 동반될 것으로 추정되나 실제로 이에 대한 보고는 드물다.

1966년 James와 Monto⁵⁾가 혈전성 혈소판 감소성 자반증의 환자중 완전 방실차단으로 심장사한 세 명의 환자에서 심장의 전도조직에 미세혈전과 출혈이 발견되었다고 보고하였다.

이후 1979년 Ridolfi 등²⁾이 혈전성 혈소판 감소성 자반증과 임상적으로 심부전의 증상을 보이는 17명의 환자를 조사한 결과 3명의 환자에서 심전도상 허혈 소견을 시사하는 비특이적인 ST분절의 변화를 보였으며 1명은 하벽심근 경색에 합당한 심전도 소견을 보였으며 2명의 환자에서는 심한 서맥으로 인하여 사망하였다고 하였으며 10명의 환자를 부검한 결과 5명에서 방실 결절 및 His bundle에 미세 혈전 및 출혈이 있다고 보고하였다. 또한 심부전의 원인을 심장의 미세혈관 순환의 장애 및 빈혈로 인한 고심박출 현상이 기여했을 것으로 추정하였다.

1990년 Webb 등⁶⁾이 혈전성 혈소판 감소성 자반증의 4명의 환자에서 심근염, 심근내 광범위한 출혈, 관상동맥 혈전증등으로 인하여 발생한 중증의 심부전이 발생했다고 보고하였으며 1명은 혈전성 혈소판 감소성 자반증의 재발로 갑자기 발생한 전기기계해리로 사망하였으며 나머지 3명은 조기에 혈장교환술을 시행하여 심기능 및 혈전성 혈소판 감소증이 회복되었다고 하였다.

본 환자는 고전적인 심근경색증 진단 기준으로 심근경색을 진단하였고 심근의 기능 저하를 심초음파로 확인하였는데, 이와 마찬가지로 2002년에는 McCarthy 등³⁾이 이질환을 가진 25세의 남자에서 심전도에서 전측벽에 ST분절의 상승(1 mm), T파의 역위, 심초음파에서 좌심실의 운동기능감소증, Tn-I level의 상승을 보여 비Q파 심근경색증으로 진단하고 혈장교환술을 시행하여 완전히 회복한 증례를 관찰한 이후 실제로 이 질환에서 심근경색증이나 심근의 손상이 얼마나 발생하는 지 전향성 연구를 시행하였고, 그 결과 10명의 환자중 2명의 환자에서 Tn-I level의 상승 및 임상적으로 명백한 심근경색이나 심근손상의 소견이 있었으며 그들 모두 혈장 교환술로 완전히 회복한 것을 보고 하

였다. 이 결과를 통하여 저자는 혈전성 혈소판 감소성 자반증환자에서 가장 흔히 동반되는 신경학적 증상(지남력 상실, 실어증, 혼수 등)으로 심혈관계 증상을 호소할 수 없으며 이로 인하여 심근손상의 진단을 떨어뜨릴 것이라고 보고하였다.

이 질환은 1970년 이전에는 혈장 교환술이 시행되지 않아서 3개월 사망률이 80%이었으나 최근에는 적극적인 혈장 교환술로 80% 이상에서 생존하게 되었다.⁷⁾⁸⁾ 혈장 교환술의 치료 효과에 대한 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않으나 현재 추정하는 바로는 이 질환의 병태생리기전인 비정상적인 von Willebrand Factor의 방출로 혈관 내피세포의 손상 및 혈소판의 응집을 조장하는 platelet activating factor, calpain, cathepsin 등이 혈장 교환술로 제거됨으로써 이루어진다고 보고 있다.¹⁾

혈전성 혈소판 감소성 자반증이 의심되면 바로 혈장 교환술을 시행하여 신선냉동혈장으로 보충하는 데 혈소판이 정상화되고 혈관내 용혈의 증거(LDH level)가 최소화 될때까지 시행해야 한다. 전형적으로 일주일 이내 반응을 나타내고 1~2주 이내에 50~70%에서 임상적 관해에 도달한다. 나머지 환자의 경우 추가로 1~2주 정도 매일 혈장 교환술이 요구된다.⁴⁾

혈장 교환술 동안 항혈소판 제제 및 corticosteroid의 치료 효과는 아직 확실치는 않으며, 주요한 출혈이나 침습적 시술이 없다면 반드시 혈소판 수혈을 금해야 한다고 한다. 실제로 한 연구에서 11명의 환자에서 혈소판 수혈후 임상 증상이 악화되고 24시간 이내에 평균 크레아티닌이 1.1 mg/dL에서 7.7 mg/dL로 증가했다는 보고가 있었다.⁹⁾ 그리고 헤파린 치료도 혈전성 혈소판 감소성 자반증에서 별 도움이 되지 않으며 피해야 한다고 하였다.⁴⁾

Turner 등¹⁰⁾은 패혈증에서도 심근효소의 상승 및 가역적인 심부전이 발생할 수 있다고 보고하였다. 그러나 본 환자의 경우 모든 검사상 패혈증의 증거가 없었고 혈액응고 검사상 미약한 증가 혹은 정상소견과 함께 혈소판 감소증, 미세혈관병성 용혈, 전신에 자반증, 뇌출혈, 고열과 의식 장애를 통해 혈전성 혈소판 감소성 자반증으로 진단하였고 심전도에서 I, aVL, V2-3에 ST분절 상승 및 심근 효소의 상승과 심초음파에서 전벽과 중격에 심근 운동성이 감소하였고 혈장 교환술을 시행한 후 심전도의 ST분절 상승은 소실되었고 Q파도 관찰되지 않았으며 심초음파에서 심근 운동성이 회복된

경과를 보여 비Q와 심근 경색증을 진단할 수 있었다.

본 증례와 문헌고찰을 통하여 혈전성 혈소판 감소성 자반증의 환자에서 임상적으로 문제가 될 만큼의 심근 손상소견이 의외로 많이 관찰되며 이것은 신경학적인 증상으로 가려질수 있으므로 내원시 심혈관계 증상 및 증후뿐만 아니라 심전도, 심초음파, 심근 효소검사로 적극적으로 평가해야 할 것이다.

요 약

원인미상의 드문 질환인 혈전성 혈소판 감소성 자반증환자에서 비Q와 심근경색증을 동반하여 혈장 교환술로 완전히 회복한 보고는 전 세계적으로 매우 드물다. 특히 국내 문헌 고찰상 찾아볼 수 없었으며 본 증례가 최초의 국내보고이기에, 급성심근경색증을 동반한 혈전성 혈소판 감소성 자반증 1예를 관련문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 혈전성 혈소판 감소성 자반증 ; 급성심근경색증 ; 혈장분리반출술.

REFERENCES

1) Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers

GM. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.1612-22.

- 2) Ridolfi RL, Hutchins GM, Bell WR. *The heart and cardiac conduction system in thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Ann Intern Med* 1979;91:357-63.
- 3) McCarthy LJ, Danielson CF, Skipworth EM, Peters SL, Miraglia CC, Antony AC. *Myocardial infarction/injury is relatively common at presentation of acute thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Ther Apher* 2002;6:2-4.
- 4) Furlan M, Lammle B. *Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von willebrand factor-cleaving protease*. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001;14:437-54.
- 5) James TN, Monto RW. *Pathology of the cardiac conduction system in thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Ann Intern Med* 1966;65:37-43.
- 6) Webb JG, Butany J, Langer G, Scott G, Liu PP. *Myocarditis and myocardial hemorrhage associated with thrombotic thrombocytopenic purpura*. *Arch Intern Med* 1990;150:1535-7.
- 7) Amorosi EL, Ultmann JE. *Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature*. *Medicine* 1966;45:139-59.
- 8) Rock G, Shumak K, Kelton J, Blanchette VS, Buskard N, Nair R, Spasoff R. *Thrombotic thrombocytopenic purpura: outcome in 24 patients with renal impairment treated with plasma exchange*. *Transfusion* 1992;32:710-4.
- 9) Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. *Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: clinical experience in 108 patients*. *N Engl J Med* 1991;325:398-403.
- 10) Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. *Myocardial cell injury in septic shock*. *Crit Care Med* 1999;27:1775-80.