

뇌성마비 환아에서 철결핍빈혈 이후 발생한 심부정맥혈전증 1예

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

박지은 · 조윤정 · 안선아 · 황희승 · 이수영 · 정승연 · 정대철

A Case of Deep Vein Thrombosis Following Iron Deficiency Anemia in Cerebral Palsy

Ji Eun Park, M.D., Yoon Jeong Cho, M.D., Seon A An, M.D., Hui Seung Hwang, M.D.,
Soo Young Lee, M.D., Seung Yeon Chung, M.D. and Dae Chul Jeong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Thrombotic complications in iron-deficiency anemia (IDA) are rare. We now report a case of deep vein thrombosis following iron deficiency anemia in cerebral palsy. A 20 year old male was admitted to our hospital due to a pale appearance. He was diagnosed as having spastic cerebral palsy. On admission, a complete blood cell count showed IDA with thrombocytosis. Prothrombin time and activated partial thromboplastin time were within the normal range. We observed swelling and edema on the left thigh and ankle without tenderness. We performed Doppler sonography and computed tomography. Thrombi were located in the left common iliac vein and left superficial femoral vein with elevated D-dimer levels. We started heparin therapy. We excluded intravascular hemolysis or a hypercoagulable state when we found that Ham's test, anti-cardiolipin antibody, and lupus anticoagulant were negative. The patient died due to hypoxemia and cardiac failure despite ventilator care with anti-coagulant therapy. (*Korean J Hematol* 2009;44:336-340.)

Key Words: Iron deficiency anemia, Deep vein thrombosis, Spastic cerebral palsy

서론

소아에서 혈전색전증(thromboembolism)은 매우 드물어 입원 환자 10만명 당 5.3명의 빈도로 보고된 바 있다.^{1,2)} 소아에서 발생하는 혈전색전증은 대부분 중앙, 수술이후, 선천성심질환 등의 이차성으로 발생하지만²⁾ 철결핍빈혈(iron deficiency anemia, IDA) 이후에 나타나는 경우는 매우 드물다.^{1,3)} IDA로 인하여 발

생된 혈전색전증은 주로 뇌중풍(cerebral stroke)으로 나타나며 아직 정확한 기전에 대하여 알려지지는 않았다.^{4,5)} IDA로 인한 혈전증(thrombosis) 발생의 기전은 빈혈과 동반되는 반응성 혈소판증가증(reactive thrombocytosis),^{6,7)} 소적혈구(microcytic red blood cell)로 인한 가변형성(deformability)의 변화와 점도의 증가⁴⁾ 및 항산화방어(antioxidant defense) 기전의 소실로 인한 조직의 산화손상(oxidant stress)으로 인한 혈소판응집 등으로 설명되고 있다.⁸⁾ 국내에서는 IDA과 연관되어

접수 : 2009년 10월 1일, 수정 : 2009년 10월 25일

승인 : 2009년 10월 28일

교신저자 : 정대철, 인천시 부평구 부평 6동 665번지

☎ 403-720, 가톨릭대학교 인천성모병원 소아과

Tel: 032-510-5500, Fax: 032-503-9724

E-mail: dcjeong@catholic.ac.kr

Correspondence to : Dae Chul Jeong, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital

665, Bupyeong-6-dong, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea

Tel: +82-32-510-5500, Fax: +82-32-503-9724

E-mail: dcjeong@catholic.ac.kr

보고된 혈전색전증 환자들은 모두 뇌혈관 혈전증이었으나,^{9,10)} 심부정맥혈전증에 대한 보고는 없었다.

저자들은 경직뇌성마비 환자에서 IDA이후 발생한 좌측 대퇴정맥과 엉덩정맥의 심부정맥혈전증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 20세, 남자

주 소: 내원 2일전부터 발생한 창백

병 력: 환자는 생후 3개월 경 우측 흉부에 발생한 고름집(empyema)으로 폐엽절제술을 받은 후 무기폐로 인한 저산소뇌손상으로 경직 뇌성마비(spastic cerebral palsy)로 진단받고 전신마비로 지내던 상태이었다. 환자는 내원 2일 전부터 식욕감퇴와 함께 구역이 있었으며 점차 창백함을 보여 내원하였다.

과거력: 잦은 폐렴으로 수 차례 입원하였으며 그 동안 혈액응고 검사에서 특이 사항은 없었다. 내원 1개월 전 흑색변(melena)과 창백을 주소로 가톨릭대학교 인천성모병원에 입원하였으며 당시 혈색소 3.9 d/dL, 헤마토크리트 13.9%이면서 저색소성 소적혈구 소견과 혈청 철 3 $\mu\text{g/dL}$ 으로서 IDA를 진단받았다. 원인을 검사하기 위해 시행한 위내시경검사에서 위축위염, 담즙 역류위염, 역류식도염으로 진단되었고 현저한 빈혈에 대하여 농축 적혈구 (packed red blood cell) 수혈을 시행하였으며 경구용 철 치료요법을 시행하여 빈혈이 개선되고 있었다.

진찰 소견: 활력징후에서 혈압 90/60 mmHg, 맥박 128/분, 호흡수 36회/분, 체온 37.4°C이었으며 의식은 명료하였다. 창백한 안면과 결막 소견을 보였으며 공막의 황달은 없었고 심잡음이 없는 빈맥이 있었다. 사지의 부종이나 자색반(purpura) 등은 없었으나, 전반적인 자세가 현저한 척추측만증이 있었다.

검사 소견: 일반혈액검사에서 혈색소 4.9 g/dL, 헤마토크리트 17.4%, MCV 68.4 fL, MCH 19.2 pg, MCHC 28%로 저색소 소적혈구 빈혈을 보였으며 백혈구 12,800/ μL (호중구: 79%), 혈소판 537,000/ μL , 망상적혈구 7.02%이었다. 생화학적 검사에서 철 49 g/dL, TIBC 372 g/dL, ferritin 1.6 ng/mL이었으며 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT) 100%, activated partial thromboplastin time (PTT) 18.9초로 정상이었고, C반응단백 등의 다른 검사는 정상이었다. 대변 잠혈반응은 음성이었다. 흉부 및 복부 방사선 소견은 정상이었다.

치료 및 임상경과: 내원 당일 적혈구 1단위를 수혈한

다음 환아의 전신상태는 매우 양호하였으나, 2병일부터 갑자기 좌측 넓적다리과 발목에 동통을 동반하지 않은 부종이 발생하였다. 부종이 있던 부위에 방사선 소견은 정상이었으나 도플러초음파(Doppler sonography)에서 혈전(thrombus)이 확인되었다(Fig. 1). 혈전을 확인한 다음 전신의 혈전 상태를 확인하기 위하여 지연기(delayed phase)의 정맥조영사진(venogram)으로 복부 및 흉부 CT를 시행하였으며 좌측 온영덩정맥(left common iliac vein), 좌측 외영덩정맥(left external iliac vein) 및 좌측 표재 대퇴정맥(left superficial femoral vein)의 혈전을 알 수 있었으나(Fig. 2) 폐동맥에 혈전은 없었다. 넓적다리와 발목의 부종이 지속되어 시행한 검사에서 FDP 3.4 $\mu\text{g/dL}$, fibrinogen 221 mg/dL로 정상이었으나 D-dimer 2.9 $\mu\text{g/dL}$ 로 증가되었다. 혈전증을 유발할 수 있는 다른 원인을 알아보기 위하여 검사한 anti-cardiolipin IgG/IgM 음성, lupus anticoagulant 음성, Ham's test도 음성이었다. 또한, 자가면역질환을 감별하기 위해 시행한 자가면역항체에서도 모두 음성이었다. 헤파린(heparin) 투여를 시작하였으며 헤파린 투여 2일에 시행한 혈액검사에서 혈색소 8.0 g/dL, 헤마토크리트 25.7% 혈소판 883,000/ μL 이었다. 환아는 지속적으로 철(iron acetyl transferrin)을 투여하였으며 2~3일 간격으로 확인한 일반혈액검사에서 빈혈은 호전을 보이고 있었으나, 혈소판이 450,000/ μL 이상으로 유지되고 있었다. 환아는 헤파린 투여 7일부터 경구용 warfarin을 투여하였고 D-dimer가 1.5 $\mu\text{g/dL}$ 로 감소하여 low molecular weight heparin투여를 시작하였다. 내원 10병일 갑자기 천명과 함께 빈호흡

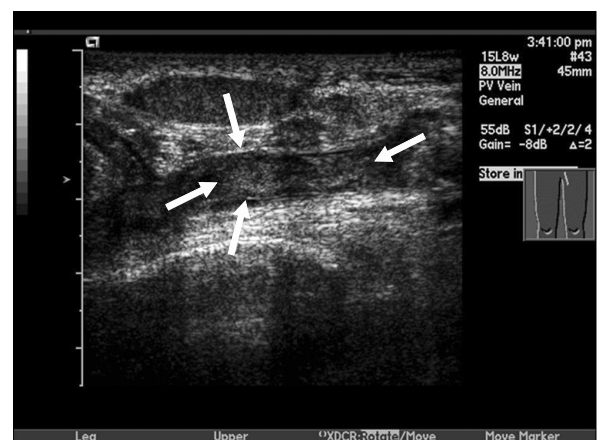


Fig. 1. Thrombi on the left common iliac vein on Doppler ultrasonography. There were shown heterogenous echogenic density of thrombi (arrow) on left common iliac vein.

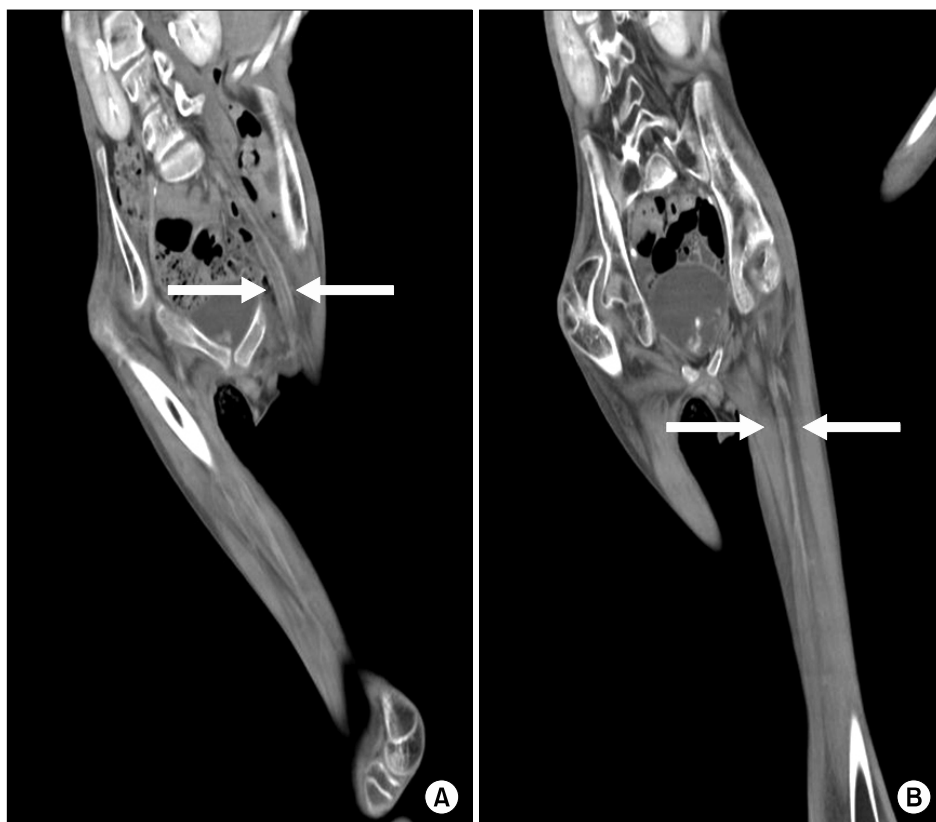


Fig. 2. The distribution of thrombi on venous phase of computerized tomography. There were shown thrombi (arrow) on the left common iliac vein (A) and the left superficial femoral vein (B).

및 호흡부전이 발생하였고 재검사한 D-dimer가 $2.9 \mu\text{g/dL}$ 로 증가하여 다시 헤파린을 투여하기 시작하였으며 중환자실로 옮겨 인공호흡기 처치를 시행하였으나 지속되는 저산소증과 심부전으로 18병일에 사망하였다.

고 찰

소아에서 혈전색전증은 매우 드물어 10만명의 소아에서 0.07~0.14의 빈도로 보고되며¹¹⁾ 입원한 소아 환자중에서도 5.3명의 빈도로 발생하였다.¹⁾ 많은 경우가 이차성으로 발생하며 그 중 대부분은 종양과 같은 질환에서 중심정맥에 삽입한 카테터에서 발생한다.^{1,11)} IDA이후에 발생한 혈전증은 흔하지 않지만 대부분 뇌중풍(cerebral stroke)으로 발생한다.^{4,5,8,9,12)}

증례에서 환아는 경직뇌성마비로 인하여 계속 누워만 있는 상태(bed-ridden state)로서 지냈으나 중심정맥을 확보한 상태는 아니었으며 내원 1달 전 IDA로 내원하여 위염과 역류식도염으로 진단받았던 환아이었다. 환아는 과거력에서 혈전을 유발할 수 있는 과응고 상태는 없고, 내원 후 혈전을 유발할 수 있는 자가면역질

환이나 용혈 등에 대한 검사에서 모두 정상이어서 환아에서 발생한 혈전증이 IDA로 인해 이차성으로 발생한 것으로 생각하게 되었다. 환자의 심부정맥혈전증 진단에 있어 Wells risk score 기준¹³⁾으로 검토해 보면 전신마비, 지속적인 누워만 있는 상태(bed ridden state), 좌측 넓적다리와 발목 부종, 부어있던 좌측 다리의 우묵부종(pitting edema)의 소견으로 4점에 해당되어 심부정맥혈전증이 일어날 수 있는 고위험군에 해당된다.¹¹⁾ 고위험군에 해당되어 시행한 초음파에서 혈전이 발견되어 치료 알고리즘에 준하여 항응고치료를 시작하였으며 검사에서 D-dimer가 증가되어 확진할 수 있었다. D-dimer는 혈전이 분해되어 나오는 산물이며 심부정맥혈전증 진단에 가장 중요한 검사소견이다.¹⁴⁾ 따라서 입원한 환자에서 Wells risk score에 따라 심부정맥혈전증의 위험요소가 많다면 즉각적으로 병변부위에 초음파를 시행하면서 D-dimer 검사를 시행하여 조기 발견과 치료를 시작하여야 할 것이다.

본 증례에서 위장장애로 발생한 IDA이 교정되고 있던 중 다시 발생하면서 혈소판증가가 계속되는 소견이 혈전증 형성에 관여하였을 것으로 생각된다. IDA이후의 혈전증 발생에 대해서는 아직 정확한 기전이 알려

저 있지 않다. 체내의 철이 부족하거나 과다 상태는 세포 생리에 심각한 영향을 미쳐 죽상경화 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular diseases)발생에 중요한 역할을 한다.¹⁵⁾ 철과다상태보다 철결핍상태에서 발생하는 혈전증의 보고는 거의 없었다.³⁻⁸⁾ IDA에서 일어나는 혈전증의 기전으로 반응성 혈소판증가증이 기여한다. 이는 IDA에서 빈혈로 인하여 Erythropoietin이 증가되고 erythropoietin이 혈소판 생성에 관여하는 thrombopoietin과 아미노산 서열의 상동성(homology)이 있어 혈소판 생성을 자극하여 혈소판이 반응성으로 증가한다.⁷⁾

또한, IDA의 말초혈액 소견이 소적혈구를 보이게 되며 소적혈구는 혈관내에서 가변형성(deformability)의 변화가 일어나 혈관내에서 정체되게 되어 점도가 증가하여 혈전이 발생할 수 있는 조건을 갖게 된다.⁴⁾ IDA에서 항산화방어 기전이 감소되면서 산화손상이 진행되고 이에 따라 혈관벽의 손상이 일어나 응고가 일어날 수 있는 조건을 형성하고 혈소판 응집이 유발된다.⁸⁾ 빈혈로 인하여 이차적으로 조직 내 산소공급이 저하되어 대사성 변화가 더욱 악화되고 끝동맥(end artery)에 의해 조직 대사가 이루어지는 부위에 혈전이 일어날 수 있다.⁴⁾ 본 환자에서 IDA에 따른 혈전증 발생은 이상의 기전으로 발생하였다고 생각되며 경직뇌성마비에 의해서 계속되는 누워만 있는 상태가 심부정맥혈전 생성에 기여하였다고 생각된다.

심부정맥혈전증은 입원 환자에서 나타날 수 있는 합병증으로 장시간 고정된 자세로 있으면서 이차적인 원인을 고려할 수 있는 상황이라면 주의 깊게 관찰하여야 한다. IDA도 혈전증이 발생할 수 있는 위험요소라고 할 수 있다. 본 증례와 같이 경직뇌성마비와 함께 IDA이 있으면 혈전 생성을 고려하여야 할 것으로 생각되며 국소적인 부종이 확인되면 진단을 위해 초음파 등으로 초기에 확진하여 치료에 적극적으로 임하여야 할 것이다.

요 약

IDA에서 혈전증과 같은 합병증은 매우 드물다. 경직뇌성마비로 지내오던 20세 남자 환자가 창백함을 주소로 내원하여 IDA로 진단되었다. 환자는 내원 당시 IDA 이외의 다른 검사는 정상이었다. 입원 이후 좌측 넓적다리와 발목에 동통을 동반하지 않는 상태의 부종이 발생되었고 초음파를 시행하여 좌측 온영덩정맥과 표재대퇴정맥에서 혈전을 확인하였고 헤파린으로 항

응고 치료를 시작하였다. 증상발현시 검사한 D-dimer가 증가되었으며 혈관 내 용혈이나 과응고상태가 일어날 수 있는 다른 검사들은 모두 정상이었다. 환자는 지속적인 헤파린 등의 항응고치료를 하였음에도 불구하고 폐색전증이 발생하여 사망하였다. IDA에 따른 심부정맥혈전증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Chan AK, Deverber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost* 2003;1:1433-55.
- 2) Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7.
- 3) Schloesser LL, Kipp MA, Wenzel FJ. Thrombosis in iron-deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1965;66: 107-14.
- 4) Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol* 1997;16:50-3.
- 5) Keung YK, Owen J. Iron deficiency and thrombosis: literature review. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis* 2004;10:387-91.
- 6) Sandoval C. Thrombocytosis in children with iron deficiency anemia: series of 42 children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:593.
- 7) Bilic E, Bilic E. Amino acid sequence homology of thrombopoietin and erythropoietin may explain thrombocytosis in children with iron deficiency anemia. *J Padiatr Hematol Oncol* 2003;25:675-6.
- 8) Tekin D, Yavuzer S, Tekin M, Akar N, Cin S. Possible effects of antioxidant status on increased platelet aggregation in childhood iron-deficiency anemia. *Pediatr Int* 2001;43:74-7.
- 9) Kwon SB, Lee BC, Bae JC, Hwang SH, Choi WC. MCA territorial infarction with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *J Korean Neurol Assoc* 1998; 16:63-6.
- 10) Jung PW, Hong SC, Lee KH, Chung CS. A case of deep cerebral venous thrombosis associated with iron deficiency anemia. *J Korean Neurol Assoc* 1999; 17:713-6.
- 11) Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE, Shafique S, Rescorla FJ, Dalsing MC. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg* 2008;47:837-43.

- 12) Benedict SL, Bonkowsky JL, Thompson JA, et al. Cerebral sinovenous thrombosis in children: another reason to treat iron deficiency anemia. *J Child Neurol* 2004;19:526-31.
 - 13) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997;350:1795-8.
 - 14) Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006;175:1087-92.
 - 15) Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. *Ann Hematol* 2008;87:167-73.
-