

혈소판감소증이 동반된 전신홍반루푸스 환자에서 비장절제술 후 발생한 정맥혈전증

국민건강보험공단 일산병원 내과¹, 영상의학과²

김하나¹ · 이찬희¹ · 장명희¹ · 박민섭¹ · 김정호¹ · 차민섭¹ · 최유리¹ · 박수미²

= Abstract =

Thrombosis after a Splenectomy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus-related Thrombocytopenia

Ha-na Kim¹, Chan Hee Lee¹, Myung Hee Chang¹, Min Seub Kwac¹,
Jeong Ho Kim¹, Min Seob Cha¹, Yu-ri Choi¹, Su-mi Park²

*Departments of Internal Medicine¹, Radiology²,
National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystemic inflammatory autoimmune disease mediated by autoantibodies and immune complexes. In SLE, a splenectomy to control the thrombocytopenia does not increase the total risk of thrombosis, but tends to increase arterial events. We experienced a patient with lupus- anticoagulant positive SLE who developed a venous thrombosis after a splenectomy for the control of thrombocytopenia, which was a very rare case.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, Splenectomy, Thrombosis

서 론

전신홍반루푸스는 다양한 자가항체와 면역 복합체에 의해 전신적인 증상이 발생하는 자가면역질환으

로 동맥이나 정맥의 혈전증이 생길 수 있으며 (1), 항인지질항체증후군이 동반된 경우에는 혈전증의 빈도가 더 증가하는 것으로 알려져 있다 (2).

혈소판감소증은 전신홍반루푸스와 항인지질항체증후군 환자에서 흔히 보이는 소견으로 대개 무증상이

<접수일 : 2010년 8월 31일, 수정일 : 2010년 9월 16일, 심사통과일 : 2010년 9월 16일 >

※통신저자 : 이 찬 희

경기도 고양시 일산구 백석동 1232번지

국민건강보험공단 일산병원 류마티스내과

Tel : 031) 900-0575, Fax : 031) 900-0343, E-mail : chanheell@paran.com

고 정도의 혈소판감소증을 보이므로 비장절제를 요하는 경우는 드물다 (3).

비장절제술 후 혈전증이 생길 수는 있으나, 그 기전은 명확하지 않으며, 본 증례에서와 같이 전신홍반루푸스에서 혈소판감소증의 치료를 위해 비장절제술을 시행 받은 후 정맥혈전증이 발생한 환자는 국내외적으로 매우 드물다. 저자들은 루푸스항응고인자가 양성인 전신홍반루푸스 환자에서 혈소판감소증의 치료를 위해 비장절제술을 시행 받은 후 발생한 정맥혈전증 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 21세 여자

주 소: 복통 및 발열

현병력: 1년 전 점막 출혈과 전신에 출혈성 반점이 발생하여 특발혈소판감소증으로 진단받고 1 mg/kg의 프레드니솔론을 투여 받았으며, 이때 시행한 검사에서 항핵항체 양성, 루푸스항응고인자가 양성이었다. 프레드니솔론을 복용하면서 주기적으로 경과관찰 하던 중 양측 뺨에 발진이 생기면서 전신홍반루푸스로 진단되었다. 여드름 등의 스테로이드 부작용으로 인해 자의로 프레드니솔론의 복용을 중단하면서 혈소판감소와 함께 출혈성 반점이 재발하였다. 스테로이드 충격요법과 정주용 감마글로불린을 주사하여 혈소판감소증은 호전되었으나, 환자가 혈소판감소증의 조절을 위한 지속적인 약제의 복용을 거부하여 내원 16일 전 복식비절제술을 시행 받았고, 내원 하루 전부터 복통 및 발열이 발생하여 내원하였다.

과거력: 특이 사항 없었다.

약물 복용력: 경구용 스테로이드 복용력 이외 피임약, 아스피린 및 hydroxychloroquine 등의 약제 복용력은 없었으며, 2갑년의 흡연력이 있다.

가족력과 사회력: 특이 사항 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 139/88 mmHg, 맥박은 120회/분, 호흡은 22회/분, 체온은 38.4°C였으며 체중은 56 kg, 키는 160 cm로 신체질량지수는 21.9 kg/m²였다. 급성 병색을 보였으나, 의식은 정상이었으며, 흉부 청진에서 호흡음은 깨끗하였고 심음

은 규칙적이었으며 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였으며 촉진되는 종괴는 없었다. 장음은 항진되지 않았으며, 상복부에 압통이 있었으나 반발통은 없었다. 양쪽 다리에 함요부종이나 전신부종은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액검사에서 백혈구 14,500/mm³ (중성구 78.1%), 혈색소 11.5 g/dL, 적혈구용적률 34.1%, 혈소판 278,000/mm³이었다. 혈청생화학검사서 총 단백 8.7 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST 27 IU/L, ALT 38 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 젖산탈수소효소 179 IU/L였으며, 혈액요소질소 8 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL였다. 혈액응고검사서 프로트롬빈시간 67% (정상 83.3~137.7%), 활성화 부분트롬보플라스틴시간은 77.8초(정상 20.9~35초)로 증가되어있었으며, 혼합 검사(mixing test)에서 aPTT는 교정되지 않았다. 지질검사서 고밀도지단백 콜레스테롤 19 mg/dL, 중성지방 96 mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤 117 mg/dL였다. 면역혈청검사서 적혈구침강속도 54 mm/hr (정상 <30 mm/hr), C-반응단백 6.01 mg/dL (정상<0.5 mg/dL), 항핵항체 양성(homogenous 1 : 160), 루푸스항응고인자 양성(ratio 1.6, 정상<1.2), 항 β 2 glycoprotein-I IgG항체 양성(44 U/mL, 정상<20 U/mL)이었으며, 항dsDNA 항체, 항cardiolipin 항체, 핵주위항중성구세포질항체(p-ANCA), 세포질항중성구세포질항체(c-ANCA), VDRL β 2 glycoprotein-I IgM 항체 모두 음성이었고, C₃ 181 mg/dL (정상 88~201 mg/dL), C₄ 42 mg/dL (정상 16~47 mg/dL)로 측정되었다. 요 검사서 이상 소견은 관찰되지 않았다.

방사선 소견: 복부 단순방사선촬영에서는 경도의 장마비 소견이 관찰되었으며 복부 컴퓨터단층촬영에서는 간문맥과 상장간막정맥 및 작은 가지들 그리고 비장정맥 전반에 걸쳐 혈전이 관찰되었다(그림 1).

치료 및 경과: 환자의 수술 전 혈소판수는 18,000/mm³였으며, 혈소판 수혈을 받아 혈소판이 94,000/mm³인 상태로 수술을 받았다. 이후 수혈 없이도 혈소판수가 꾸준히 증가하여 수술 후 2일째 113,000/mm³이었고, 수술 후 9일째에는 226,000/mm³였으며, 복통으로 내원하였을 때에는 278,000/mm³이었다. 수술 전 aPTT는 42.3초였고 수술 다음날에는 34.3초였으나, 복통이 발생하여 내원하였을 때(수술 후 16일

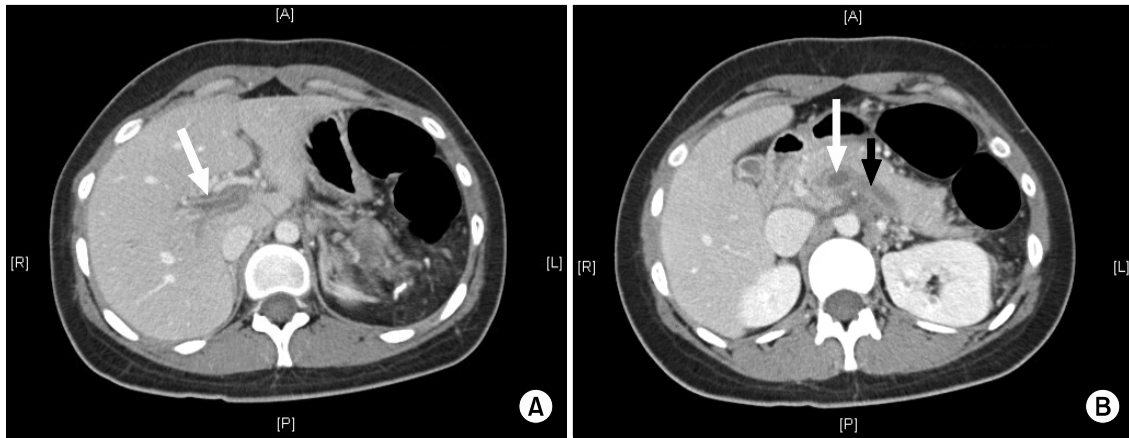


Fig. 1. Contrast enhanced abdominal pelvic computed tomography scan on the first day. (A) Portal vein with low attenuated thrombus (white arrow). (B) Enlarged superior mesenteric vein (white arrow) and splenic vein (black arrow) with low attenuation representing an intraluminal thrombus.

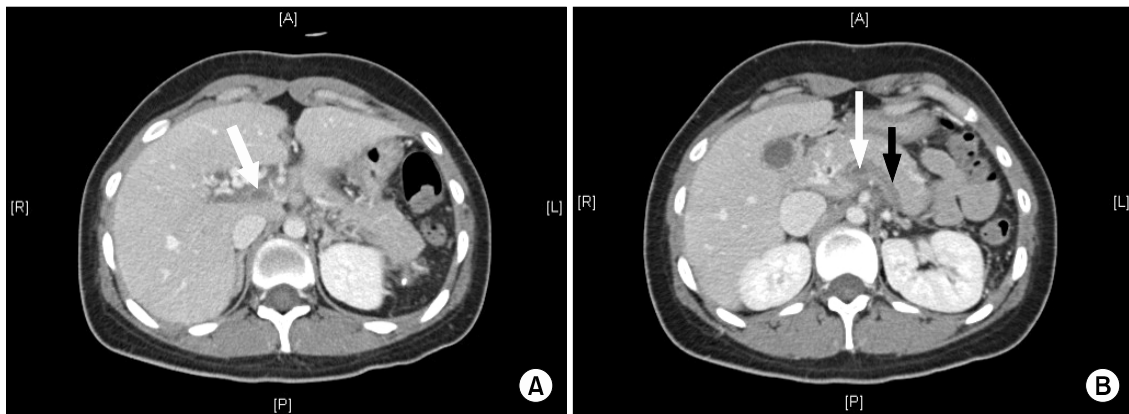


Fig. 2. Contrast enhanced abdominal pelvic computed tomography scan after anticoagulation treatment for 1 week shows a decreased thrombus size in the portal vein (white arrow) (A), superior mesenteric vein (white arrow), and splenic vein (black arrow) (B). Multiple collateral vessels are noted at the pericholedochal area.

째)의 aPTT는 77.8초였으며, 루푸스항응고인자 ratio는 1.6으로 1년 전 1.57에 비해 약간 증가한 소견이었다. 정맥계 혈전증의 악화를 줄이기 위해 저분자량헤파린을 피하주사하기 시작하였으며 4일 후부터 경구용 와파린을 투여하기 시작하였다. 내원 6일째 복부 증상은 호전되어 복통은 없었고, 경구로 일반식이 가능하였으며 항응고 치료 1주일 후 시행한 복부 컴퓨터단층촬영에서는 간문맥 및 비장 정맥 내 혈전은 감소한 소견을 보였다(그림 2). 환자는 현재 경구 와파린(7 mg/일)을 복용하고 있으며 INR 2.5~

3을 유지하면서 외래에서 추적관찰 중으로 혈소판수는 정상을 유지하면서 aPTT도 감소되는 추세를 보이고 있다(그림 3).

고 찰

혈소판감소증은 전신홍반루푸스 환자의 20~40%에서 관찰되며 항인지질항체증후군 환자에서는 20~45%에서 관찰되지만 대부분은 경도의 혈소판감소증을 보이는 것으로 알려져 있다 (3). 전신홍반루푸스

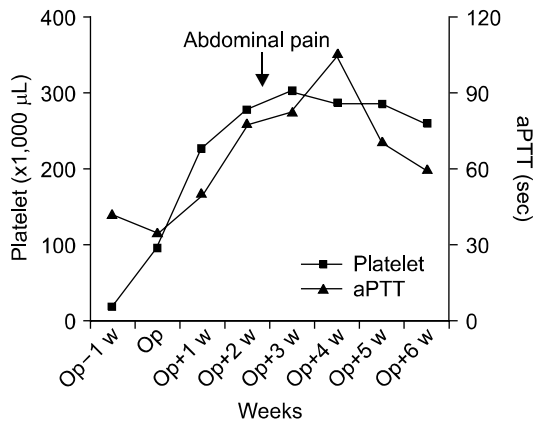


Fig. 3. Change in the platelet counts and aPTT before and after the splenectomy. aPTT: activated partial thromboplastin time.

및 항인지질항체증후군으로 진단받은 환자 중에는 첫 임상양상이 혈소판감소증으로 나타나, 초기에는 특발혈소판감소증으로 진단되기도 한다. Diz-Küçükkaya 등의 보고에 의하면 특발혈소판감소증을 진단받은 환자의 3~16% 가량이 10년 이내 전신홍반루푸스로 진단되었다고 하며 특발혈소판감소증 환자에서 장기 간 추적한 결과 항인지질항체가 지속적으로 양성을 보이는 경우에는 그렇지 않은 경우에 비해 항인지질항체증후군으로 진단될 가능성이 높다고 하였다 (4). 특발혈소판감소증과 전신홍반루푸스 및 항인지질항체증후군에서의 혈소판감소증의 원인 및 경과가 일부 일치하는 부분이 있으며, 치료 방법도 유사하다. 전신홍반루푸스에 동반된 혈소판감소증에서 비장절제의 효능에 대해서는 아직 근거가 충분하지는 않으나, 비장절제술로 혈소판감소증이 완전관해를 보이는 사례가 보고되고 있으며, 수술로 인해 전신홍반루푸스의 활성도가 증가하지는 않는 것으로 보인다 (5).

본 사례의 경우 점막 출혈과 전신의 점상 출혈을 주소로 내원하여 특발저혈소판자색반병을 진단받았고, 초기에 항핵항체 양성, 루푸스항응고인자가 양성이었으나 전신홍반루푸스 및 항인지질항체증후군의 진단기준에 합당하지는 않았다. 추후 이들 질환이 발생할 가능성을 배제하지 못하는 상황에서 주기적으로 경과 관찰을 하던 중 양측 뺨에 험부 발진이 발생하면서 전신홍반루푸스로 진단되었고 환자는 혈소

판감소증에 대해 스테로이드 치료를 받았다. 스테로이드 치료로 혈소판감소증은 조절이 되었지만, 약제의 부작용 때문에 복용을 거부하여 비장절제술을 시행 받았다.

비장절제술 후 혈전증 발생의 요인 및 과정에 대해서는 아직 자세하게 밝혀진 바는 없으나, 비장이 혈소판 및 prothrombotic factor를 제거하는 기능을 하는 장기이기 때문에 비장을 절제하면 기저 질환에 관계없이 혈전증의 발생이 증가할 수 있다고 한다 (6). 즉, 비장을 절제하면 혈소판이 증가하고, 혈액응고계가 변화-트롬빈 활성화, 섬유소분해 장애, 항트롬빈 III 활성의 증가-하여 혈전증이 발생할 수 있다는 것이다. Burgos와 Alarcón은 항인지질항체증후군에서는 조직인자(tissue factor)가 과발현되어 비장절제술 후 혈전증 발생 빈도가 증가 하는 것으로 보고하였다 (7). Cappellini 등은 후향적 연구를 통해 비장절제술 후 발생하는 문맥혈전증은 복강경수술이나 개복술간에는 차이를 보이지 않으며, 비장의 크기와 기저 질환이 유의한 상관관계가 있는 것으로 보고하였다 (8). Krauth 등도 복강경수술과 개복술 간의 혈전증의 빈도 차이는 없는 것으로 보고하였으며, 비장이 크고 유전성용혈빈혈이 있는 경우 빈도가 증가하고 면역성혈소판감소증과 외상으로 비장절제술을 시행한 경우에서 혈전증의 빈도가 낮은 것으로 보고하였다 (6). 혈전증은 비장절제술 후 약 8~12일 뒤 관찰되었으며, 비장정맥 및 문맥계 혈전증이 발생하여 항응고제 치료를 한 경우 67%에서 완전관해를 보였다고 한다.

전신홍반루푸스 환자에서 혈전증이 발생할 수 있는 위험요소로는 인종, 질병기간, 활성도, 신염, 고혈압, 항인지질항체의 존재, 발생시기, 성별, 흡연력 등이 알려져 있다 (8). 본 증례에서 혈전증이 생길 수 있는 위험요소로는 루푸스항응고인자 양성과 흡연력이 있다.

Delgado Alves 등은 전신홍반루푸스와 항인지질항체증후군이 동반된 혈소판감소증 환자에서 비장절제술 전후 혈전증의 빈도를 조사하였는데, 항 cardiolipin 항체 수치, 루푸스항응고인자, 항 DNA 항체, 항핵항체 모두 혈전증과 관련이 없었으며, 이들 환자에서 비장절제술 후 동맥혈전은 증가하는 경향을 보였으나, 정맥혈전의 빈도는 차이를 보이지 않았다

고 하였다 (9). 그럼에도 불구하고 비장절제술 후에는 기저 질환과 관계없이 혈전증의 발생 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있기 때문에 비장절제술이 예정되어 있는 환자에서는 수술후혈전증이 발생할 가능성에 대한 수술 전의 선별 검사가 필요하며, 수술후혈전증의 발생가능성에 대한 주의관찰이 필요할 것으로 보인다. 본 증례는 Alves 등의 보고와 달리 비장절제술 후 동맥의 혈전은 발견되지 않은 상태에서 정맥혈전만 발견되었다. 본 증례의 환자는 복통 발생 당시 aPPT가 지연되어 있었는데 혼합 검사로 교정이 안된 것은 응고인자의 결핍 보다는 응고인자억제제의 존재 가능성을 암시한다. 응고인자억제제인 루푸스항응고인자는 혈소판을 활성화시키고 응집 시켜 혈전을 유발하는데, 항응고 전구체인 인지질에 결합하여 프로트롬빈분해효소복합체(prothrombinase complex)의 형성을 방해하여 시험관 내에서는 인지질 의존성 응고장애를 나타나게 하고 신체 내에서는 혈전증을 유발시킨다 (10). 이렇게 내인성 응고인자 유무를 볼 수 있는 aPTT검사에서 항인지질항체가 양성인 경우 기능적으로 응고인자의 결핍을 초래하여 aPTT를 연장시키게 된다. 본 증례의 환자에서도 비장절제술 후 aPTT의 급격한 연장을 볼 수 있는데 기존에 존재하던 루푸스항응고인자와 비장절제술 후 protein C 및 protein S 등의 감소로 프로트롬빈분해효소복합체 형성이 억제되어 나타난 것으로 추측해 볼 수 있겠다. 따라서 본 증례의 환자처럼 항인지질항체가 있고 비장절제술을 진행하는 경우 루푸스항응고인자에 비해 쉽게 시행할 수 있는 aPTT를 추적 관찰하며 환자의 응고계의 변화 및 혈전증의 위험도를 가늠해 볼 수 있지 않을까 생각된다.

아스피린은 일반인에서도 혈전을 예방하는 효과가 입증된 약물이며 Wahl 등은 항인지질항체 양성인 전신홍반루푸스 환자에서 아스피린을 복용하는 것이 동맥과 정맥혈전증을 예방하는데 효과가 있음을 입증하였다 (11). Erkan 등은 무증상이면서 항인지질항체 양성인 환자에서 아스피린 혹은 hydroxychloroquine을 사용하는 경우 혈전증을 예방할 수 있을 것이라고 하였다 (12). 그 기전은 hydroxychloroquine이 인지질을 낮추는 효과가 있고, 항인지질항체 매개로 인지질 이중층의 annexin A5의 분열을 막아 항응고단백인 annexin A5의 세포표면 내 농도를 높여 응

고효과를 지연시켜 항응고 효과를 낼 것이라고 생각된다 (13).

정맥혈전증의 치료는 아직 확실히 정립된 바가 없으나, 혈전증의 예방과 이미 발생한 혈전의 진행 방지를 목표로 항응고제(와파린)를 사용할 수 있으며 반복되는 혈전증 및 출혈 등을 고려하여 INR 2~3을 유지하는 것일 적절하다고 알려져 있다.

본 사례는 특발성혈소판자색반병 환자에서 추적 관찰 중에 전신홍반루푸스를 진단하고 스테로이드로 치료를 하였으나 약제 복용을 거부하여 비장절제술을 시행하였고, 그 후 정맥혈전증이 발생한 예이다. 이 환자에서는 루푸스항응고인자 양성이며 흡연력이 있는 환자로 혈전증의 위험 요소가 있는 상황에서 비장절제술 후 혈소판수가 빠르게 증가하고 혈액응고계의 변화가 생기면서 혈전증이 생겼을 것으로 생각된다. 따라서 항인지질항체 양성 등 혈전증 위험 요소가 있는 환자에서 혈소판감소증의 조절을 위해 비장절제술을 할 때는 혈액응고계의 변화로 혈전증이 생길 수 있음을 염두에 두고 수술 후 이에 대한 세심한 관찰을 하는 것이 필요할 것이다. 아울러 혈소판감소증 치료를 위해 비장절제술을 받은 환자에서 혈전증의 발생여부를 예측할 수 있는 인자에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

루푸스항응고인자 양성인 전신홍반루푸스 환자에서 혈소판감소증을 치료하기 위해 비장절제술을 받은 후 간정맥 및 문맥혈전증이 발생한 사례를 경험하여, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum* 2005;52:2774-82.
- 2) Frostegård J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2005;257:485-95.
- 3) Rabinowitz Y, Dameshek W. Systemic lupus erythematosus after "idiopathic" thrombocytopenic purpura: a review. *Ann Intern Med* 1960;52:1-28.

- 4) Diz-Küçükaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalçacı M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood* 2001;98: 1760-4.
- 5) Lavalle C, Hurtado R, Quezada JJ, Cabral A, Fraga A. Hemocytopenia as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. Prognostic significance. *Clin Rheumatol* 1983;2:227-32.
- 6) Krauth MT, Lechner K, Neugebauer EA, Pabinger I. The postoperative splenic/portal vein thrombosis after splenectomy and its prevention-an unresolved issue. *Haematologica* 2008;93:1227-32.
- 7) Burgos PI, Alarcón GS. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: risk and protection. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1541-9.
- 8) Cappellini MD, Crespi E, Cassinerio E, Bignamini D, Fiorelli G. Coagulation and Splenectomy: an Overview. *Ann NY Acad Sci* 2005;1054:317-24.
- 9) Delgado Alves J, Inanc M, Diz-Kucukkaya R, Grima B, Soromenho F, Isenberg DA. Thrombotic risk in patients submitted to splenectomy for systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome-related thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2004;15:162-7.
- 10) Ballerini G, Gemmati D, Moratelli S, Morelli P, Serino ML. Anticardiolipin antibody-related thrombocytopenia: persistent remission after splenectomy. *Haematologica* 1995;80:248-51.
- 11) Wahl DG, Bounameaux H, de Moerloose P, Sarasin FP. Prophylactic antithrombotic therapy for patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies: do the benefits outweigh the risks? A decision analysis. *Arch Intern Med* 2000; 160:2042-8.
- 12) Erkan D, Yazici Y, Peterson MG, Sammaritano L, Lockshin MD. A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2002;41: 924-9.
- 13) Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010;115: 2292-9.