

## 전신홍반루푸스 환자에서 발생한 자발성 내장혈관 출혈 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

정수연 · 이미정 · 김찬준 · 박정화 · 장수선 · 문수진 · 김완욱

= Abstract =

### Spontaneous Visceral Artery Hemorrhage in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus Combined with Antiphospholipid Syndrome: A Case Report

Soo-Yeon Jung, Mi-Jeong Lee, Chan Joon Kim, Chung-Hwa Park,  
Soo-Sun Chang, Su Jin Moon, Wan-Uk Kim

*Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea  
College of Medicine, Seoul, Korea*

Spontaneous visceral hemorrhage is a rare complication of systemic lupus erythematosus (SLE). We report here on a 55-year old male with SLE and who presented with acute abdominal pain due to bleeding of the hepatic artery and the splenic artery. Angiography revealed a spontaneous hemorrhage from branches of the hepatic artery and the splenic artery. We report here on a case of spontaneous recurrent non-traumatic hemorrhage of a visceral artery in a patient with secondary antiphospholipid syndrome (APS), and such a condition has not been previously described in a Korean patient with SLE.

**Key Words:** Systemic lupus erythematosus, Hemorrhage, Hepatic artery, Splenic artery, Antiphospholipid syndrome

### 서론

전신홍반루푸스(이하 루푸스라 약함)는 여러 장기

를 침범하여 다양한 임상 증상을 나타내는 자가 면역성 전신질환으로, 자발성 내장혈관 출혈은 루푸스의 매우 드문 합병증이지만 진단이 늦어질 경우 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 루푸스 환자에서 다

<접수일 : 2009년 9월 10일, 수정일 : 2009년 10월 1일, 심사통과일 : 2009년 10월 6일>

※통신저자 : 김 완 욱

경기도 수원시 팔달구 지동 93-6

가톨릭대학교 성빈센트병원 류마티스내과

Tel : 031) 249-7114, Fax : 031) 253-8898, E-mail : wan725@catholic.ac.kr

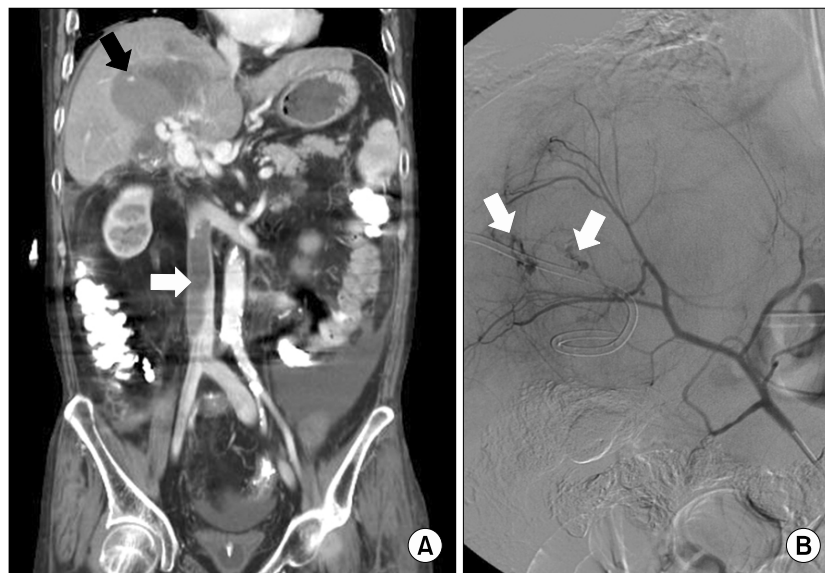
발 결절성 동맥염과 유사하게 중간크기 동맥의 혈관염과 연관된 동맥류가 발생하여 출혈을 일으킨 증례들이 드물게 보고되고 있으나, 동맥류 없이 자발적으로 출혈한 사례에 관한 국내보고는 없다. 저자들은 루푸스로 인한 이차성 항인지질증후군으로 진단된 환자가 간동맥과 비장동맥에서 자발성으로 반복적인 출혈을 보인 사례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환자는 루푸스로 진단받고 외래 통원 치료하던 55세 남자로서 7년 전 루푸스로 진단할 당시 양측 발목관절에 염증성 관절염이 있었으며 검사실 소견에서 혈소판감소증( $89,000/\text{mm}^3$ ), 단백뇨 3+, 혈청 항핵항체 양성, Farr assay로 측정된 항 ds DNA 항체 양성으로 루푸스의 진단기준에 부합하였다 (1). 외래 추적 중 루푸스 항응고항체는 2회 이상 양성이었으며, 항카디오리핀 항체는 음성이었다. 환자는 특별한 증상호소 없이 prednisolone 5~10 mg/day, azathioprine, mycophenolate mofetil, 항말라리아제(hydroxychloro-

quine) 등을 투약하면서 외래에서 추적 관찰하던 도중 2주간 지속되는 호흡곤란과 사지근력 저하로 입원하였다. 내원 당시 혈액 내 백혈구  $4,250/\text{mm}^3$ , 혈색소 9.0 g/dL, 혈소판  $75,000/\text{mm}^3$ , 적혈구 침강속도 28 mm/hour였고 혈청 생화학검사에서 BUN 38.7 mg/dL, 크레아티닌 1.7 mg/dL, AST 20 IU/L, ALT 38 IU/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL였으며 혈청 CPK와 LDH, PT와 aPTT, 출혈시간은 정상이었다. 혈청 검사에서 C-반응 단백 0.98 mg/dL, 항 ds DNA항체의 역가는 5.33 IU/mL, C3와 C4가 각각 124 mg/dL, 27 mg/dL였으며, 루푸스 항응고항체는 양성이었다.

내원 시 시행한 흉부 엑스선 검사에서 다발성 폐렴이 발견되어 2주간 세파계 항생제와 Trimethoprim/Sulfamethoxazole를 투여한 후 호흡곤란과 근력저하 증세는 호전되었으나 내원 3주에 갑작스런 상복부 복통을 호소하였고 공막에 황달이 관찰되었다. 당시 혈압은 130/90 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온  $37^\circ\text{C}$ 로 안정적이었으나 신체 검사에서 우측 상부와 명치부위 압통이 관찰되었다. 혈액검사에서 백혈구  $11,800/\text{mm}^3$  (호중구 86%), 혈색소 8.5 g/dL, 혈소판  $56,000/\text{mm}^3$ , 적혈구침강속도 12 mm/hr였고 혈



**Fig. 1.** The radiographic evidence shows cystic artery bleeding (A) An abdominal computed tomography scan demonstrates hematomas (black arrow) in the gallbladder and the adjacent hepatic parenchyma, and segmental venous thrombus (white arrows) in the inferior vena cava. (B) The hepatic angiography demonstrates active bleeding from the cystic artery.

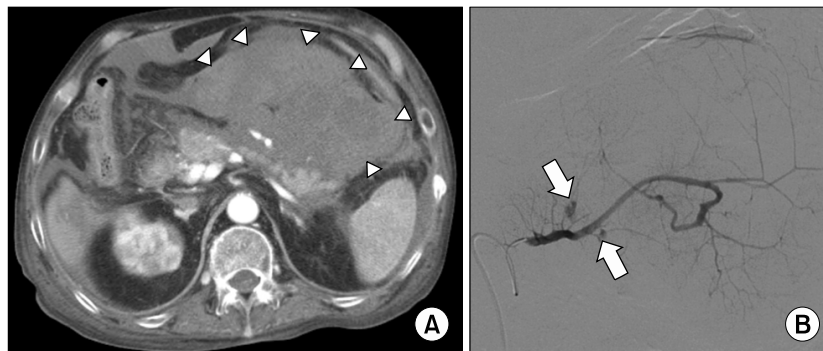
청 생화학검사에서 BUN 73 mg/dL, 크레아티닌 3.8 mg/dL, albumin 2.7 g/dL, AST 2,500 IU/L, ALT 2,520 IU/L 총 빌리루빈 11.7 mg/dL 직접 빌리루빈 7.5 mg/dL, 알칼리인산분해효소(ALP) 1,230 IU/L로 상승되었다. 복통이 발생하기 3일전 PT 12.3초(참고치 10~14초), aPTT 22.8초(참고치 21~40초)로 정상이었으나 복통이 발생한 후 시행한 혈액응고검사에서 PT 28.8초, aPTT 80초로 연장되어 있었고 혈청 C-반응 단백질은 12.61 mg/dL였다. 말초혈액 섬유소 분해산물(fibrin degradation product)은 44 mg/L (참고치 0~10 mg/L)로 상승하였으나, 섬유소원 370.8 mg/dL (참고치 160~410 mg/dL), D-dimer 0.05 mg/L (참고치 0~0.2 mg/L), 항트롬빈 III 71.3% (참고치 60~120%)로 정상이었다.

복부 전산화단층촬영에서 담낭과 주변 간실질 내에 혈종과 간문맥의 해면상 변화를 동반한 하대 정맥 내에 혈전이 관찰되어(그림 1A) 간동맥 혈관조영술을 시행하였으며 간동맥의 쓸개가지에서 조영제가 혈관 밖으로 유출되는 것이 관찰되었다(그림 1B). 간동맥 출혈이 시사되어 코일 색전술을 시행한 후 더 이상의 출혈은 관찰되지 않았으며 활력징후는 안정화되었다. 환자는 특별한 증상은 없었지만 복부 전산화단층촬영에서 하대 정맥 내 혈전과 함께 간문맥의 해면상 변화가 관찰되어 만성적인 하대 정맥내 혈전으로 생각되었다. 지속적으로 루푸스 항응고항체가 양성이었고, 복부 전산화단층촬영에서 만성적 하대 정맥내 혈전이 관찰되어 이차성 항인지질증후군으로 진단하였다.

환자는 methylprednisolone 1 mg/kg/day과 고용량의 면역글로불린을 5일간 투여하였고 더 이상 출혈의 증거는 없었으며 혈액 내 백혈구  $4,960/\text{mm}^3$  혈색소 7.3 g/dL, 혈소판  $68,000/\text{mm}^3$ , 총 빌리루빈 17.4 mg/dL, 직접 빌리루빈 11.5 mg/dL, AST 325 IU/L, ALT 1,070 IU/L, PT 14.9 sec, aPTT 40.7초로 첫 출혈 시에 비해 검사실 소견이 부분적으로 호전된 양상을 보였다. 그러나 코일 색전술 시행 후 10일에 환자는 또 다시 갑작스런 복통을 호소하였으며 혈압 70/50 mmHg, 맥박 120회/분, 호흡수 22회/분, 체온  $37^\circ\text{C}$ 로 쇼크상태를 보였다. 신체검사상 상복부에 압통과 함께 종괴가 만져졌으며 혈청 총 빌리루빈 26.7 mg/dL 직접 빌리루빈 15.9 mg/dL AST 4,840 IU/L, ALT 2,210 IU/L로 다시 상승하였으며 PT 17.7 sec, aPTT 47.5초였다. 복부 전산화단층촬영사진에서 기존에 관찰되었던 간 내 혈종의 크기는 줄었으나 췌장주변에  $14 \times 9$  cm의 새로운 혈종이 관찰되었다(그림 2A). 비장동맥 혈관조영술을 시행한 결과 혈관조영술에서 비장동맥의 췌장 가지에서 조영제가 혈관 밖으로 유출되는 것이 관찰되어 재출혈이 확인되었다(그림 2B). 코일 색전술을 시행한 후 더 이상 출혈은 관찰되지 않았으나 다발성 장기부전으로 환자는 3일 후 사망하였다.

## 고 찰

본 증례는 루푸스와 이차성 항인지질증후군으로 진단된 환자에서 자발성 내장동맥 출혈이 반복적으



**Fig. 2.** The radiographic evidence shows cystic artery bleeding (A) An abdominal computed tomography scan demonstrates peri-pancreatic hematomas (arrowheads). (B) The splenic artery angiography shows active bleeding from the pancreatic branches of the splenic artery (arrows).

로 관찰된 국내 첫 번째 보고이다. 루푸스 환자에서 자발성 출혈은 드물며, 지혈기능 이상이나 자가면역성 혈관염이 원인이 된다. 지혈기능의 이상에는 혈소판병증, 프로트롬빈 혹은 factor VIII 인자에 대한 자가항체와 연관된 응고인자의 활성도의 감소, 그리고 항응고제 치료 등이 포함된다 (2). 루푸스 혈관염의 경우 혈관벽에 단백구가 침윤되는데 이는 면역복합체의 침착과 보체 활성화의 결과이다 (3). 항내피항체와 항인지질항체에 의해서도 내피세포 손상이 일어날 수 있는데 (4), 이로 인해 혈관의 염증, 섬유화 그리고 동맥류 등의 합병증이 발생할 수 있다 (5). 그러므로 지혈기능의 이상이 없는 루푸스 환자에서 자발성 출혈이 발생했을 경우에는 내장 혈관염을 생각해 보아야 한다.

루푸스 환자에서 내장성 혈관염은 피부 혈관염보다 비교적 드물지만 예후가 불량하다 (6). 한 연구에 따르면 루푸스 환자에서의 내장성 혈관염의 유병율은 36%이며 혈관염이 발생한 루푸스 환자들에서 루푸스의 활성도와 항인지질증후군이 밀접한 관계를 보였다 (7). 항인지질증후군을 동반한 루푸스 환자에서 혈전증은 흔한 반면, 출혈은 드문 합병증으로, 정확한 기전은 알려지지 않았지만, 항인지질항체가 응고를 증진시켜서 혈전 형성을 촉진시키는 것으로 여겨진다 (8).

루푸스에서 비장동맥과 간동맥의 자발성 출혈은 극히 드물며 이차성 항인지질증후군 환자에서는 더욱 드물다. 지금까지 루푸스 환자의 자발성 비장동맥 출혈에 관한 보고는 3예가 있었다. Rosner 등은 심부정맥 혈전증 때문에 항응고 치료를 하던 중 비장동맥 출혈이 발생하였다 보고하였고 (9), Johnson 등이 보고한 사례에서는 이전에 비장절제술을 시행 받았으며 조절되지 않는 고혈압이 있어 명백한 출혈의 위험요소가 있었다 (10). Itagaki 등은 루푸스와 이차성 항인지질증후군으로 추적 관찰하던 여자환자에서 루푸스가 활성화되어 치료 도중 자발성 비장동맥 출혈이 발생하여 수술적 치료를 받은 1예를 보고하였다 (8). 한편 자발성 간동맥 출혈은 결절다발동맥염과 유사하게 동맥류가 관찰된 환자들에서 발생하며 간동맥류 파열로 인해 출혈이 발생하였던 9예가 보고되고 있다 (4,11,12).

본 환자는 이차성 항인지질증후군을 동반한 루푸

스 환자에서 자발적으로 간동맥 출혈이 발생한 후 비장동맥 출혈이 있었던 국내 첫 증례이다. 본 환자에서 출혈이 발생하기 전 보체 역가, 항 dsDNA 항체 역가, 적혈구침강속도 등의 결과로 보아 루푸스가 활성화된 상태로 보기는 어렵다. 또한 이전에 간동맥출혈을 보였던 증례들과는 다르게 간 및 비장동맥 혈관조영술에서 동맥류가 관찰되지 않았다. 본 증례에서 급성, 자발성 내장출혈이 발생한 원인은 명확하지 않으나 동맥류 형성과는 연관이 없어 보인다. 또한 혈소판 감소증이 동반되었으나 5만 이상 유지되어 이것만으로 자발성 내장출혈이 일어나기는 힘들다고 생각된다. 한편 내장동맥 출혈 당시 갑작스런 PT, aPTT의 연장이 관찰되었는데 아마도 소모성 응고병증(consumptive coagulopathy), 급성 간부전에 의한 응고인자 결핍, 루푸스 항응고항체로 인한 혈액응고인자의 기능장애 등이 복합되어 내장출혈이 발생 혹은 악화되었을 것으로 추정된다.

PT와 aPTT가 심하게 연장되어 있었고 기왕에 내장혈관 출혈은 루푸스의 드문 합병증이지만 치명적이고 즉각적인 시술을 요하기 때문에 루푸스 환자에서 갑작스런 복통을 호소하는 경우 감별진단에 포함하여 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다. 향후 더욱 많은 증례에 대한 분석과 기초연구를 통해 루푸스에서 자발성 내장혈관 출혈이 발생하는 정확한 원인을 밝히는 노력이 필요하겠다.

## 요 약

저자들은 루푸스와 이차성 항인지질증후군으로 진단된 환자가 간동맥과 비장동맥에서 자발적 반복적 출혈소견을 보여 반복적인 혈관 색전술을 시행하였음에도 사망한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
- 2) Melamed N, Molad Y. Spontaneous retroperitoneal bleeding from renal microaneurysm and pancreatic

- pseudocyst in a patient with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2006;35:481-4.
- 3) Fauci TY, Haynes BF, Kartz P. The spectrum of vasculitis. *Ann Intern Med* 1978;89:660-76.
  - 4) Simantov R, LaSala JM, Lo SK, Gharavi AE, Sammaritano LR, Salmon JE, et al. Activation of cultured vascular endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *J Clin Invest* 1995;96:2211-9.
  - 5) Kong KO, Koh ET, Lee HY, Wee KP, Feng PH. Abdominal crisis in a young man with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:186-9.
  - 6) Stratton R, Bryce K, Beynon H, Tibballs J, Watkinson A, Davison B. Systemic vasculitis with multiple aneurysms complicating systemic lupus erythematosus. *J R Soc Med* 1999;25:2019-21.
  - 7) Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P, Bové A, Delgado G, et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:95-104.
  - 8) Itagaki MW, Gregory JS. Spontaneous splenic artery hemorrhage with secondary antiphospholipid syndrome in lupus: a case report. *Lupus* 2005;14:479-82.
  - 9) Rosner S, Ginzler E, Diamond H. Spontaneous rupture of splenic artery and cerebrovascular accident; with systemic lupus erythematosus. *N Y State J Med* 1981;81:940-2.
  - 10) Johnson JF. Systemic lupus erythematosus with abdominal crisis. *J Tenn Med Assoc* 1986;79:13-4.
  - 11) Haslock I. Spontaneous rupture of the liver in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1974;88:482-4.
  - 12) Levitin PM, Sweet D, Brunner CM, Katholi RE, Bolton WK. Spontaneous rupture of the liver: a unusual complication of SLE. *Arthritis Rheum* 1977;20:748-50.