

임신 중 혈전성 혈소판감소성 자반증 3예

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

윤원식·이정원·김연희·안현영·신종철

Thrombotic thrombocytopenic purpura in three pregnancies

Won Sik Yoon, M.D., Jeong Won Lee, M.D., Yeon Hee Kim, M.D.,
Hyun Young Ahn, M.D., Jong Chul Shin, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology,
The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea*

Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS), characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fever, central nervous system abnormalities, and renal dysfunction, is severe multisystem disorder. TTP-HUS occurs predominantly in the reproductive aged-women, associated with poor prognosis. Although the morbidity and mortality have been significantly decreased by using plasma exchange therapy, refractory TTP-HUS remains a tremendous problem. It is crucial to differentiate other microangiopathic hemolytic anemia disease with a confusing presentation and to perform the immediate plasmapheresis. We have experienced three cases, which were initially diagnosed as HELLP syndrome or immune thrombocytopenic purpura. Despite of aggressive plasmapheresis, two women died. We present these cases with a review of the literature on pregnancy-associated thrombotic microangiopathy, including ADAMTS-13 activity assay as a new diagnostic test.

Key Words: Thrombotic thrombocytopenic purpura, HELLP Syndrome, Pre-Eclampsia, ADAMTS-13, Pregnancy complications, Hematologic/pathology/therapy

임신 중 혈소판감소증은 모든 임신의 10%에서 발생하는 현상으로 임신성 혈소판감소증, 자간전증, 자간증, HELLP 증후군, 임신성 급성지방간, 전신성 홍반성낭창, 항인지질 항체 증후군 (antiphospholipid syndrome), 범발성 혈관 내응고성 질환 (disseminated intravascular coagulation syndrome, DIC), 면역성 혈소판감소성 자반증 (immune thrombocytopenic purpura, ITP), 혈전성 혈소판감소성 자반증 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)과

용혈성 요독 증후군 (hemolytic uremic syndrome, HUS) 등이 동반된 임신의 경우에도 혈소판 감소증이 나타난다.^{1,2} 이들 질환은 진단에 따른 적절하고 즉각적인 처치가 태아 및 모체 예후에 중대한 영향을 미치며, 특히 혈전성 혈소판감소성 자반증과 용혈성 요독 증후군 (thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome, TTP-HUS) 진단의 지연은 치명적인 결과를 초래하므로 이들 질환에 대한 정확한 감별이 매우 중요하다.

TTP-HUS는 중증의 혈소판감소증, 미세혈관병성 용혈성 빈혈, 변동성 신경학적 이상, 신기능 이상, 발열을 특징으로 하는 혈액학적 질환 중 초응급을 요하는 다발성 장기 기능부전 질환이다. 미국의 경우 3.8/1,000,000명의 발생

접 수 일 : 2010. 2. 19.
채 택 일 : 2010. 4. 12.
교신저자 : 안현영
E-mail : sono@catholic.ac.kr

빈도를 보이고 임신 중 발병은 25,000출생아 중 1명이 나³⁻⁵, 국내의 경우 정확한 통계는 없다. TTP의 70% 이상이 여성에서 발생하며, 호발 연령은 20~49세로⁵⁻⁷ 성인에서 발생하는 TTP-HUS의 약 12~31%가 임신과 산욕기에 발병한다. 임신과 합병된 TTP-HUS의 모성 사망률과 태아 사망률은 약 90%에 이를 정도로 매우 높았으나, 혈장교환술 치료가 적용된 이후 모성사망률은 10.7~26%, 태아사망률은 32~44%로 감소하였다.^{3,7}

저자들은 임신 제2, 3삼분기에 다양한 임상증상으로 HELLP 증후군 또는 ITP와 유사한 양상을 보인 TTP환자 3례에 대한 치료로 혈장교환술을 시행하였으나 산모와 태아사망 결과를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고, HELLP 증후군을 포함한 임신 중 합병 가능한 질환의 감별진단을 위한 최신 평가 방법 및 혈장교환술을 포함한 치료 방법들을 고찰하는 바이다.

증 례

증례 1

산 모: 김 O 진, 37세, 주부

주 소: 임신 35주, 고혈압, 의식 수준의 변화, 불량한 경구 섭취, 양수 누출

산과력: 1-0-0-1, 1999년 개인 산부인과에서 남아 2.7 kg을 정상 질식 분만하였으며 당시 특이소견은 없었다.

월경력: 초경은 14세, 월경주기는 35일에서 37일로 규칙적이었으며 지속기간은 4일 정도이고, 양은 중등도였다. 최종 월경 시작일은 2001년 9월 11일이었고 분만 예정일은 2002년 6월 23일이었다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없었다.

사회력: 특이사항 없었다.

현병력: 37세 경산부로 개인 병원에서 산전진찰 받아 오던 중 약 1개월 전부터 경구 섭취가 불량하고, 내원 일주일 전부터 경미한 의식수준 변화를 동반한 황달이 시작되어 2차 병원 방문하였다. 이학적 검사상 고혈압 (160/110 mm Hg) 및 혈소판감소증, 단백뇨, 간효소 증가 소견 보여 HELLP 증후군 의심 하에 본원으로 전원되었다.

이학적 소견: 혈압은 160/90 mm Hg, 체온 36.7℃, 맥박 100회/분, 호흡수 20회/분이었다. 환자는 만성 병색이

있으며 의식은 명료하였으나 시간이 지나면서 지남력이 감소하는 양상 보였다. 결막은 창백하였고 공막은 황달 소견을 보였으며 흉부 소견상 심잡음은 들리지 않았고, 호흡음은 깨끗하였다. 복부 소견에서 상복부 복통 및 압통은 없었으며, 임신 자궁과 복수로 인하여 복부 팽만 소견이 관찰되었다. 하지에는 경한 함몰 부종이 있었고 피부의 발진, 자반, 점상출혈 양상은 관찰되지 않았다. 불규칙적인 진통을 호소하였으며 내진상 자궁경관개대는 4 cm였고 연화되어 있었다.

검사 소견: 본원으로 전원되기 5일전 시행한 혈액학적 검사에서 백혈구수 15,830/mm³, 혈색소 9.0 g/dL, 적혈구 용적 25.8%, 혈소판수는 58,000/mm³였다. 생화학적 검사상 AST/ALT 95/25 IU/L, BUN/Cr 37.5/2.1 mg/dL, 총 단백 5.5 g/dL, 알부민 2.4 g/dL, alkaline phosphatase (ALP) 744 IU/L, 총 빌리루빈 4.15 mg/dL였고 소변에서 단백뇨 (+) 소견 보였고, 현미경 검사상 요침사에서 적혈구가 다량 검출되었다. 임신 35주에 본원 내원 당시 혈색소 7.8 g/dL, 적혈구 용적 22.6%, 혈소판수 46,000/mm³, BUN/Cr 25.9/1.77 mg/dL, AST/ALT 157/20 IU/L, ALP 828 IU/L, LDH 2832 IU/L, 총 빌리루빈 3.97 mg/dL로 중등도의 용혈성 빈혈과 혈소판감소증을 보였다. Amylase/lipase는 46/99 U/L였고, fibrinogen 397 mg/dL, D-dimer 7.91 µg/mL, FDP 15.16 µg/mL, Bleeding time은 4분 30초로 혈액 응고 장애 소견 보였다. 혈청 iron 262 µg/dL, TIBC 291 µg/mL, 혈청 ferritin은 607 µg/L, Haptoglobin 24.3 mg/dL, Coombs test는 직접법과 간접법 모두 음성이었다. 혈청 보체치 C3/C4는 119/23.8 mg/dL로 정상 범주였으며, 말초혈액도말 소견상 정상적혈구 색소빈혈과 중증의 적혈구부동증, 변형 적혈구증가증, 분열 적혈구 등 미세혈관병성 용혈성 빈혈 (microangiopathic hemolytic anemia, MAHA)과 일치하는 소견을 보였다 (Fig. 1).

방사선학적 소견: 내원 당시 의식이 명료하였으나 6시간 이후부터 간헐적인 지남력의 소실 및 비정상적인 신경학적 증상 소견을 보여 내원 당일 시행한 응급 뇌전산화단층촬영에서 허혈성 및 출혈성 병변은 없었고, 특이소견도 관찰되지 않았다. 임신성 급성지방간 및 HELLP 증후군에 대한 평가를 위해 복부 자기공명영상을 촬영하였으나 간주위와 비장 주위에 소량의 복수 이외 특이소견 없었다.

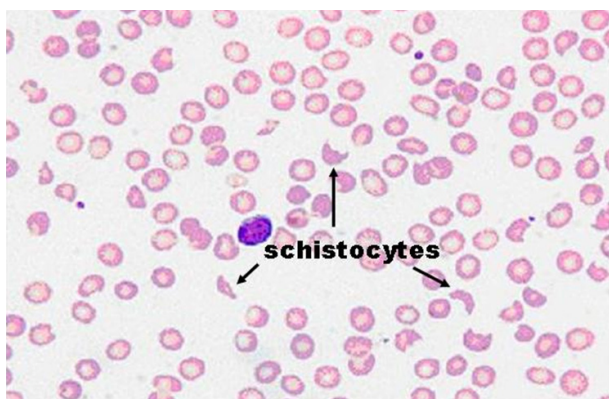


Fig. 1. Schistocytes are scattered in peripheral blood smear.

내원 익일 분만 직후 시행한 복부 초음파상 간비장비대, 경증의 우측 수신증 및 흉막 삼출액이 관찰되었다. 산후 2 병일에 복부 전산화단층촬영을 시행하였으며 우간엽의 경색 및 대량의 복수를 동반한 급성췌장염과 신문 수준의 하대정맥의 혈전증을 보였다 (Fig. 2).

치료 및 경과: 임신성 급성지방간 또는 HELLP 증후군의 의심 하에 유도 분만 결정하였고, 싸이토택 50 µg을 자궁 경부 후원개에 삽입하여 내원 익일 2.69 kg의 여아를 출산하였다. 대량의 산후 출혈은 없었으며 혈압은 150/80 mm Hg, 맥박은 분당 104회였으며 혈액학적 검사에서 혈소판 33,000/mm³, 혈색소 5.7 g/dL, 적혈구 용적 16.2%로 중

증의 빈혈과 혈소판감소증 보여 농축 적혈구 2 unit, 농축 혈소판 6 unit를 수혈하였다. 입원 3일째 현저한 지남력 소실과 착란 상태를 보였으며 37.5°C 이상의 지속적인 열이 관찰되었다. 환자는 심한 흉부 압박감을 호소하였고 불안정한 활력징후 및 BUN/Cr 40.6/1.79 mg/dL의 검사실 소견과 함께 중증의 감뇨증을 보였다. AST/ALT 267/48 IU/L, ALP 564 IU/L, LDH 3,217 IU/L, 총 빌리루빈 5.42 mg/dL, Amylase 1,446 U/L, Calcium 13.2 mg/dL, D-dimer 7.91 µg/mL, FDP 15.16 µg/mL, Bleeding time 4분 30초로 혈액 응고 장애와 광범위한 용혈 및 고칼슘혈증을 시사하는 검사 소견과 함께 전신의 점상출혈과 부종이 관찰되었다. 급성 췌장염과 동반된 TTP로 진단하여, 신선동결혈장을 이용한 혈장교환술과 스테로이드 강압치료를 시작하였다. 매일 계속된 혈장교환술과 면역 글로블린, 스테로이드 치료, 혈액 투석에도 불구하고 혈소판수 9,000/mm³, 혈색소 6.1 g/dL, 적혈구 용적 18%, 총 빌리루빈 13.44 mg/dL, LDH 1,535 IU/L의 용혈 소견과 불안정한 정신 상태가 지속되어 18병일째 vincristine을 투여하였다. 총 18회에 걸친 혈장교환술과 2회에 걸친 vincristine 치료에도 불구하고 25병일에 정신 착란 상태와 전신의 점상출혈 및 자반증 소견, 혈소판수 3,000/mm³, 백혈구수 500/mm³, 혈색소 7.1 g/dL의 범혈구감소

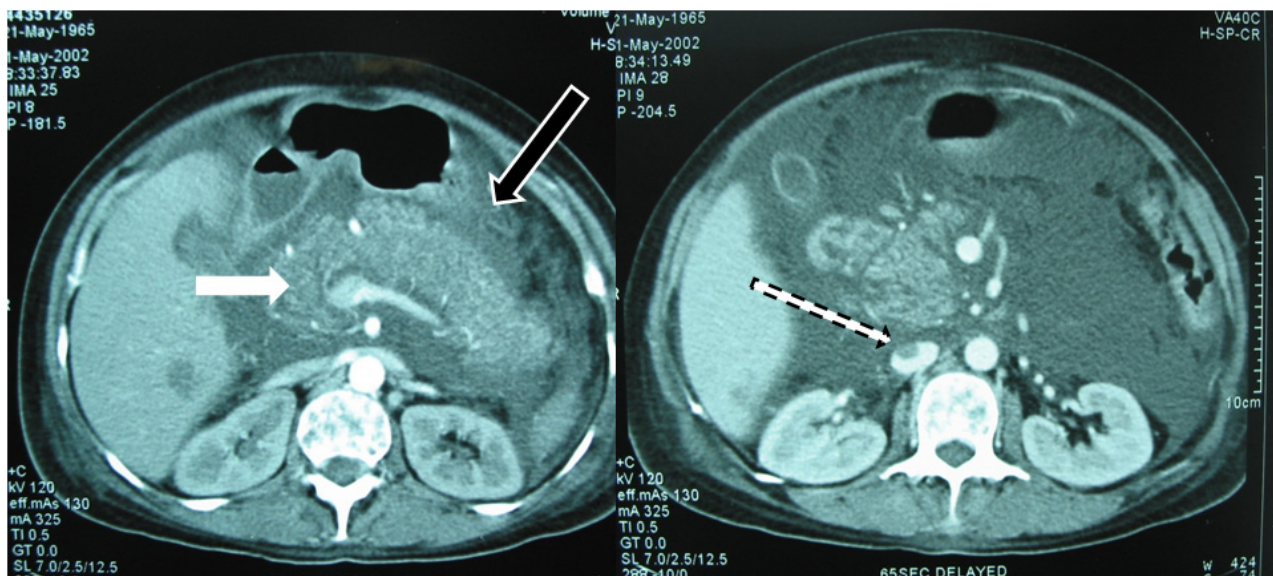


Fig. 2. Abdominal CT shows massive ascites (black arrow), acute pancreatitis (white arrow) and infrarenal inferior vena cava thrombosis (dotted arrow).

증과 총 빌리루빈 18.15 mg/dL, 지연된 혈액응고 검사 소견 보이면서 빈맥, 호흡곤란, 요량 감소 (150 mL/day 이하), 흉부 X선 검사상 급성 폐부종 있으면서 전신 상태 악화, 점진적인 호흡 기능 저하로 30병일에 사망하였다 (Table 1).

증례 2

산 모: 박 O, 31세, 주부

주 소: 임신 29주 5일, 한달 전부터 발생한 현기증, 두통과 피로 및 혈뇨

산과력: 1-0-0-1, 2000년 개인 산부인과에서 여아 3.1 kg을 제왕절개 분만하였으며 당시 특이소견은 없었다.

월경력: 초경은 16세, 월경주기는 다소 불규칙적이었으

며 지속기간은 5~6일 정도였고, 양은 중등도였다. 최종 월경 시작일은 2002년 5월 12일이었고 분만 예정일은 2003년 2월 17일이었다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없었다.

사회력: 특이사항 없었다.

현병력: 31세 경산부로 2차 병원에서 산전진찰 받아 오던 중 약 한 달 전부터 두통과 현기증 발생하고 내원 4일 전 오심, 구토와 함께 흑색변, 혈뇨 소견 보여 시행한 혈액 검사상 혈소판감소증과 중증의 빈혈 있어 면역성 혈소판감소증 의심 하에 본원으로 전원되었다.

이학적 소견: 혈압은 98/64 mm Hg, 체온 36.8℃, 맥박 96회/분, 호흡수 20회/분이었다. 환자는 급성 병색이었으며 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였고 공막은 황달 소견을 보였으며 잇몸 및 구순 출혈이 관찰되었다. 흉부

Table 1. Patient's characteristics

	Case 1	Case 2	Case 3
Age (yr)	37	31	33
Gestation (wk)	35	29 ⁺⁵	21 ⁺⁵
Clinical presentation	Changes in consciousness, Jaundice, Ascites, Fever, Purpura, Edema	Dizziness, Headache, Nausea, Vomiting, General weakness, Hematuria, Oliguria, Fever	Upper quadrant pain, Headache, Feve, Proteinuria, Hematuria
CT abdomen	Infarct of right hepatic lobe, Massive ascites, Acute pancreatitis, Infrarenal IVC thrombosis	Not done	Not done
CT brain	Normal	Normal	Not done
MAHA on peripheral blood smears	+	+	+
Initial platelet count (/mm ³)	46,000	7,000	32,000
Initial Serum creatinine (mg/dL)	1.77	0.54	1.43
Treatment during TTP episode	Steroid, Intravenous immunoglobulin, Plasmapheresis, vincristine	Steroid, Intravenous immunoglobulin, Plasmapheresis,	Steroid, Plasmapheresis, Antihypertensive, vincristine
Time to pheresis (day)	3	5	2
Duration of pheresis (session)	18	4	3
Infant outcome	Induced labor, LF 2.69 kg (A/S 8/9)	FDIU	FDIU
Maternal outcome	Death on day 30	Death on day 10	Recovery
Underlying disease	-	-	SLE for 8 years

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, IVC: inferior vena cava, FDIU: fetal death *In Utero*.

소견상 심잡음은 들리지 않았고 호흡음은 깨끗하였으며 복부 소견에서 상복부 복통 및 압통은 없었고 사지에 점상출혈 양상이 관찰되었다. 내진상 자궁 경관은 개대되지 않았으며 자궁고는 27 cm, 태아 선진부는 둔부였다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 혈액학적 검사에서 백혈구 수 $15,400/\text{mm}^3$, 혈색소 6.5 g/dL, 적혈구 용적 17.5%, 혈소판수는 $5,000/\text{mm}^3$ 였다. 생화학적 검사상 AST/ALT 138/62 IU/L, BUN/Cr 22.1/0.54 mg/dL, 총 단백 6.64g/dL, 알부민 3.78 g/dL, ALP 204 IU/L, 총 빌리루빈 2.88 mg/dL, LDH 3,061 IU/L였으며 소변에서 단백뇨(++), 혈뇨(+++) 소견 및 현미경 검사상 요침사에서 적혈구가 다량 검출되는 등 중등도의 빈혈, 혈소판감소증과 용혈 소견을 보였다. Fibrinogen 415.7 mg/dL, D-dimer 4.54 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Coomb's test는 직접법과 간접법 모두 음성이었다. Anti-platelet antibody/Anti-DNA antibody/Anti-nuclear antibody 모두 음성이었고, 혈청 iron 31 $\mu\text{g}/\text{dL}$, TIBC 71 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 혈청 ferritin 2000 $\mu\text{g}/\text{L}$ 이상, 혈청 보체치 C3/C4 107/21 mg/dL로 정상이었다. 흉부 X선 소견과 심전도 소견은 정상이었다. 태아심음 감시상 특이사항 없었으며 초음파에서 태아는 주수에 일치하는 발육 상태를 보였고 태아 기형 소견은 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 입원 당시 면역성 혈소판감소증 추정 진단 하에 입원 익일부터 스테로이드를 투여하였고 농축 적혈구 4 unit, 농축 혈소판 12 unit를 수혈하였다. 입원 3병일에 시행한 뇨검사상 혈뇨(+++), 단백뇨(++)와 함께 Urobilinogen(++) 소견과 감뇨증이 관찰되었다. 이뇨제와 스테로이드요법, 정맥내 면역글로불린 투여와 혈장교환술을 병행하였다. 농축 혈소판을 매일 수혈함과 동시에, 입원 5병일에는 2차 정맥내 면역 글로불린 투여와 함께 혈장교환 수혈을 시행하였으나 혈소판 수 $9,000/\text{mm}^3$, LDH 1,178 IU/L, 감뇨증 소견이 지속되었고 말초혈액도말 소견상 MAHA 소견 관찰되었다. 입원 7병일에 3차 혈장교환 수혈 시행하던 중 혈압이 170/90 mm Hg, 체온 37.3°C, 맥박 수(97회/분)의 증가와 함께 말더듬증(dysarthria)과 중증의 두통을 호소하여 혈장교환술을 중단하였다. 입원 8병일에 지속적인 두통과 함께 가면상태의 의식수준을 나타내었고 입원 9병일에 제 4차 혈장교환 수혈을 시작하자 중증의 두통과 말더듬증이 반복되고 흥분된 행동을 보여 즉시 혈장교환 수혈을 중지하였으며 혈압은 160/90 mm Hg으

로 측정되었다. 이후 오심과 구토가 계속되었고 혈성 구토, 육안적 혈뇨가 동반되었다. 혈압은 안정되었으나 간헐적인 경련과 중등도의 두통, 정신착란 등의 비정상적인 신경학적 증상을 나타내어 뇌출혈 의심 하에 응급 뇌전산화 단층촬영을 시행하였으나 특이소견이 없었다. 혈액학적 검사에서 백혈구수 $37,600/\text{mm}^3$, 혈색소 9.0 g/dL, 적혈구 용적 24.6%, 혈소판수 $7,000/\text{mm}^3$ 였으며 생화학적 검사상 AST/ALT 185/92 IU/L, BUN/Cr 22.6/0.59 mg/dL, 총 빌리루빈 8.66 mg/dL이었다. 시간이 경과하면서 경련과 공격적 양상을 나타내어 haloperidol 투여하면서 관찰하였으나 37.9°C의 발열과 함께 흥분 양상을 보이던 중 시간당 요 배출량이 20 cc 이하로 급격히 줄어들고 의식수준이 현저하게 저하되었다. 혈압의 저하가 계속되면서 태아 심음이 소실되고 환자는 심정지 소견 보여 적극적인 심폐소생술을 시행하였으나 입원 10병일째 사망하였다 (Table 1).

증례 3

산 모: 임 O 경, 33세, 주부

주 소: 임신 21주 5일, 고혈압과 2일간 지속된 상복부 동통

산과력: 0-0-0-0

월경력: 초경은 15세, 월경주기는 28일에서 30일로 규칙적이었으며 지속기간은 4일 정도이고, 양은 중등도였다. 최종 월경 시작일은 2002년 9월 22일이었고, 분만 예정일은 2003년 7월 3일이었다.

과거력 및 가족력: 8년 전 전신 홍반성 루푸스, 7년 전 class IV 루푸스신염으로 진단받은 후 cytoxan pulse therapy를 받고 나서 현재까지 prednisolone 12.5 mg과 azathioprin 100 mg을 복용하고 있다.

사회력: 특이사항 없었다.

현병력: 33세 미산부로 본원에서 산전진찰 중이었으며 약 2주 전부터 상복부 동통이 지속되었고 내원 당일 150/90 mm Hg의 고혈압 소견을 보여 자간전증 의심 하에 태아와 전신상태 평가 위해 입원하였다.

이학적 소견: 혈압은 150/90 mm Hg, 체온 36.5°C, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분이었다. 환자는 만성 병색을 보였으며 의식은 명료하였고, 결막은 창백하였고 공막은 황달 소견을 보이지 않았다. 흉부 소견상 심잡음은 들리지

않았고 호흡음은 깨끗하였다. 복부 소견에서 상복부 압통은 없었다. 하지에는 경한 함몰 부종이 있었고 피부의 발진, 자반, 점상출혈 양상은 관찰되지 않았다. 내진상 자궁경관개대는 없었다.

검사 소견: 내원 두 달 전 시행한 혈액학적 검사 및 생화학적 검사상 특이사항 없었으나 입원 당시 백혈구수 $9,300/\text{mm}^3$, 혈색소 9.4 g/dL , 적혈구 용적 27.6% , 혈소판 수는 $32,000/\text{mm}^3$ 였다. 생화학적 검사상 AST/ALT $126/61 \text{ IU/L}$, BUN/Cr $27.9/1.43 \text{ mg/dL}$, 총 단백 4.2 g/dL , 알부민 3.0 g/dL , ALP 124 IU/L , LDH $1,274 \text{ IU/L}$, 총 빌리루빈 1.01 mg/dL , amylase 70 U/L 였고, fibrinogen 608 mg/dL , D-dimer $4.65 \text{ } \mu\text{g/mL}$, FDP $6.65 \text{ } \mu\text{g/mL}$, anti-thrombin III 71% 였다. 혈청 iron $16 \text{ } \mu\text{g/dL}$, TIBC $206 \text{ } \mu\text{g/mL}$, 혈청 ferritin $231 \text{ } \mu\text{g/L}$, Haptoglobin 10 mg/dL 이하, coombs test는 직접법과 간접법 모두 음성이었다. 혈청 보체치 C3/C4 $40.3/5.88 \text{ mg/dL}$ 로 저하되었으며 소변에서 단백뇨(++) 소견 보였고 현미경 검사상 요침사에서 적혈구가 다량 검출되었다. 말초혈액도말 소견상 정상 적혈구 색소빈혈과 중증의 적혈구부동증, 변형 적혈구증가증, 분열 적혈구와 뼈갈개 세포 (Burr cell), 구형 적혈구 등 MAHA 소견 관찰되었다.

방사선학적 소견: 내원 당일 시행한 흉부 X선 사진에서 좌하엽으로 흉막삼출액과 부분 무기폐가 관찰되었다. 복부 초음파상 태아예측체중은 10% 미만이었으며 양수와 태반 위치는 정상이었다.

치료 및 경과: 혈소판감소증, 신기능 저하 소견, 말초혈액도말 검사에서 MAHA 소견을 보여 혈전성 혈소판감소증으로 추정 진단하고 내원 당일부터 스테로이드 박동요법을 시작하였으며 익일부터 혈장교환술을 시작하였다. 고혈압($160/90 \text{ mm Hg}$)이 지속되어 nifedipine 60 mg/day 을 투여하였고 혈소판과 농축 적혈구 수혈을 병행하였다. 입원 10병일부터 혈압이 조절되지 않고 전두엽측 두통과 호흡곤란을 호소하였다. 혈액학적 검사에서 적극적인 혈소판 수혈과 혈장교환술에도 불구하고 혈소판 수 $32,000/\text{mm}^3$, 혈색소 6.2 g/dL , 적혈구 용적 17.8% 소견 보였으며, 생화학적 검사에서 AST/ALT $78/39 \text{ IU/L}$, BUN/Cr $58.2/2.42 \text{ mg/dL}$, LDH $2,760 \text{ IU/L}$, 총 빌리루빈 1.58 mg/dL , 뇨검사에서 단백뇨(+++), 다량의 적혈구가 검출되었다. 12병일에 태아 심음 확인되지 않아 초음파 시행하여 자궁내 태

아사망을 확인하고 싸이토텍 $400 \text{ } \mu\text{g}$ 을 질 후원개에 삽입하여 남아 250 g 을 분만하였다. 분만 당일 38.1°C 의 발열 소견 있어 혈청배양하였으나 특별한 이상소견은 없었다. 산후 8병일에 시행한 검사실 소견에서 혈소판 수 $119,000/\text{mm}^3$, 혈색소 7 g/dL , 적혈구 용적 20.2% , 생화학적 검사에서 AST/ALT $45/37 \text{ IU/L}$, BUN/Cr $28.3/1.57 \text{ mg/dL}$, 총 빌리루빈 1.11 mg/dL , LDH 959 IU/L 뇨검사상 단백뇨(+++), 혈뇨가 검출되었다. 혈압 조절 위해 nifedipine, furosemide, angiotensin II antagonist 병용 투여하였으며 환자와 보호자가 원하여 산후 10병일에 퇴원하였다. 퇴원 이후 혈압강화제와 면역억제제인 azathioprine, mycophenolate mofetil과 스테로이드를 복용하며 외래 추적관찰 중 혈소판 수 $119,000/\text{mm}^3$, 혈색소 7 g/dL , 적혈구 용적 20.2% , 생화학적 검사에서 AST/ALT $45/37 \text{ IU/L}$, BUN/Cr $28.3/1.57 \text{ mg/dL}$, 총 빌리루빈 1.11 mg/dL 소견을 보이며 회복되었다 (Table 1).

고 찰

과거 TTP와 TTP-HUS의 진단은 coomb's test 음성인 용혈성 빈혈, 혈소판감소증, 신경학적 증상, 신기능 이상, 발열의 5가지 전형적인 진단기준을 모두 충족시키는 경우였다. 그러나 이러한 5가지 증상이 동시에 발현되는 경우는 40% 에 불과하며 대부분 감별이 어려울 정도로 증세가 미약하고 구토, 오심, 복통, 전신 쇠약, 출혈, 자반증과 독감 증상 등의 비특이적인 증상이 혼하므로 현재의 진단기준은 특별한 원인질환 없이 발병한 미세혈관병성 용혈성빈혈 소견과 중증의 혈소판감소증 두 가지가 TTP-HUS의 일차적인 진단기준이다.⁸

HUS는 주로 소아에서 발병되고 임신과 관련한 경우 90% 이상이 산욕기에 세균감염으로 생긴 독소에 의해 발생하지만, TTP는 von Willebrand factor cleaving protease (VWF-CP)로 알려진 A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13 (ADAMTS-13)이 모체혈관 내에 심각하게 결핍되어 비정상적으로 큰 von Willebrand factor multimer (Unusually large-VWF multimer, UL-VWF)가 원인일 것이라고 추정된다. 강력한 혈소판 접착능을 가진 UL-VWF로 인해 광범위한 혈관 내 초자양 혈전이 형성되고 내피 세포아래의 혈전침착으로

모세혈관과 소동맥 벽의 비후와 내피 세포의 부종, 기저막 탈락 등의 조직학적 변화가 초래된다. 이로 인해 발생한 혈전은 뇌, 위장관계, 콩팥 등의 미세 순환을 폐쇄하여 임상증상이 발생한다.^{2,9,10} 임신과 합병된 TTP의 증상은 자간전증, 자간증 및 HELLP 증후군, 임신성 급성지방간, 다발성 장기부전 (Multiorgan failure)을 동반한 환자에서도

유사한 임상소견이 관찰되므로 감별진단이 어려워 각 질환별 특징을 잘 이해하고 있어야 한다 (Table 2).

TTP의 일관된 특징은 중증 이상의 심각한 용혈성 빈혈인데, 이는 중증의 자간전증과 HELLP 증후군의 경우 일반적으로 용혈성 빈혈 소견이 현저하지 않다는 점과 구분된다. Antithrombin III 감소, LDH 증가와 혈소판 감소가

Table 2. Characteristics of pathophysiological features in microangiopathic hemolytic anemia

	Severe preeclampsia	HELLP syndrome	TTP	Postpartum HUS	Acute fatty liver of pregnancy
Peak time of onset	3 rd trimester	3 rd trimester	2 nd trimester, Term	Postpartum	3 rd trimester
Hypertension	Severe	Variable	Variable	Variable	Variable
Nausea/vomiting	Absent~mild	Absent~mild	Moderate	Moderate	Severe
Renal involvement	Moderate	Variable	Variable	Severe	Variable
PT/aPTT	Normal~slightly increase	Normal~slightly increase	Normal	Normal	Increase
fibrinogen	Normal	Normal	Normal	Normal	Decrease
Antithrombin III	Normal~slightly decrease	Decrease	Normal	Normal	Decrease
FDP	Variable	Variable	Normal	Increase	Increase
ADAMTS-13	>10%	>10%	<5%	Normal	Normal
Thrombocytopenia	Mild	Moderate (<100,000/mm ³)	Severe (<50,000/mm ³)	Moderate	Variable
Purpura	Absent	Absent	Severe	Mild	Mild
Hepatic histological abnormalities	Hemorrhage Ischemic change, Hepatocellular necrosis	Hemorrhage Ischemic change, Hepatocellular necrosis	Deposition of hyaline microthrombi	-	Microvesicular fat with central nuclei. Minimal Hepatocellular necrosis
ALT/AST increase	Mild	Moderate (>70 U/L)	Mild	Variable	Marked (>500 U/L)
LDH increase	Absent	Mild (>600 U/L)	Marked	Marked	Mild
MAHA	Variably present	Moderate	Severe	Moderate	Absent
Fever	Absent	Absent	Present	Variably present	Absent
CNS symptoms/sign	Variable	Variable	Severe	Rare	Mild
Fetal Mortality	13-30%	6-36%	33%	-	15-25%
Response to delivery	Improve	Improve	None	None	Improve
Maternal mortality	1.8%	1-3.3%	20-30%	5-15%	18-20%
Management	Supportive, consider delivery	Supportive, consider delivery	Emergent plasma exchange	Emergent plasma exchange	Supportive, Correction of hypoglycemia, electrolyte imbalance and coagulopathy

TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura, HUS: hemolytic uremic syndrome, MAHA: microangiopathic hemolytic anemia, CNS: central Nervous System.

자간전증과 HELLP 증후군에서는 비교적 정밀하게 나타나지만 TTP에서는 심각하며, 자간전증과 HELLP 증후군에서 분만 이후 경과가 호전되는 양상과 달리, TTP에서는 시간에 따라 신기능 이상과 혈액학적 이상이 악화된다.^{4,11,12} 일반적으로 TTP 환자에서는 말초혈액도말 검사상 4% 이상의 분열 적혈구 소견과 MAHA (+), haptoglobin 감소, 간접형 과빌리루빈혈증, 항혈소판 항체 (-) 소견¹³과 PT/aPTT 등의 응고검사에서 정상 또는 경한 이상을 보이지만, TTP 환자의 10~20%는 DIC가 동반될 수 있다. 본 증례 1은 DIC가 동반된 TTP로 비정상적으로 증가된 응고검사 결과를 보여 임신성 급성지방간이나 HELLP 증후군을 의심하게 되었다. 일반적으로 자간전증 임신부에서 경증의 혈소판 감소는 15~51%로 흔하게 발생하는데 이러한 경우 혈소판 감소증은 분만 이후 자연적으로 회복되나, TTP의 경우 본 증례 1은 분만에도 불구하고 혈소판감소증이 악화되었다.²

임상적으로 자간전증과 HELLP 증후군은 주로 임신 후기에 발병하는 데 반해, Martin 등³은 임신 중 TTP 발생 시기가 대부분 임신 제 2삼분기인 임신 14~28주이며 평균 임신 주수는 23.7±9주였다고 보고하였다. 본 증례 2와 3의 경우에도 증상의 발현은 임신 중기에 시작하였다. 임신 후기 또는 산욕기의 임신부에서도 중증의 coomb's test 음성 용혈성 빈혈과 혈소판감소증 소견이 발생하게 되면 고혈압과 단백뇨 유무에 관계없이 TTP-HUS를 의심해야 한다. 24주 이전에 발병한 중증의 자간전증과 HELLP 증후군 환자에서 분만 또는 적극적인 대증요법에도 불구하고 임상지표가 호전되지 않을 경우에도 TTP-HUS를 고려해야 한다.¹ 이러한 경우 Fluorescence-quenching substrate를 이용한 신속 ADAMTS-13 활성도 측정법은 임상적 양상만으로 감별이 어려운 유사질환과 구분이 가능하며, TTP를 정확하게 조기 진단함으로써 혈장교환술을 즉각적으로 시행할 수 있어 TTP로 인한 사망률을 줄일 수 있으며, 치료 중 ADAMTS-13 활성도를 주기적으로 측정함으로써 혈장교환술의 치료반응을 평가할 수 있다.^{10,14} 그러나 본 증례의 경우, ADAMTS-13의 병태생리기전 및 검사가 일반화되기 이전이어서 검사가 수행되지 않았다. 정상인에서

50~178%로 유지되는 ADAMTS-13은 HELLP 증후군에서 약간 감소하고(>10%) TTP의 경우는 더욱 현저하게 감소하여 5% 이하의 소견을 보인다.¹⁰ ADAMTS-13 검사가 불가능한 상황에서 혈소판 수치가 25,000/mm³ 이하의 HELLP 증후군 환자에게 고농도의 스테로이드를 투여한 뒤 8~12시간 이후에도 반응하지 않는다면 TTP로 가정하고 응급 혈장교환술을 시행해야 한다.³

병리기전을 유발하는 인자들을 제거하고 혈전을 억제하는 약제 투여 목적의 혈장교환술은 과거 10% 이하에 불과하던 생존율을 70~80% 이상으로 향상시킨 성인에서의 TTP-HUS 치료에 있어 필수적인 방법이다. 혈장교환술 시행 이후 혈소판 수치가 200,000/mm³ 이상으로 상승하고 환자 상태가 양호하면 혈장교환술을 3일, 7일, 2주 간격으로 서서히 줄여서 시행하는 것이 일반적이다.¹³ 그러나 혈장교환술에 반응하는 TTP 환자에서 동일 임신에서의 재발률은 30~60%로 매우 높아, 재발방지 및 혈소판감소증 치료를 위하여 혈장교환술 이후 2~3주 간격으로 고농도의 혈장주입술 (high-dose plasma infusion, 25 mL/kg/day)을 시행하는 것이 도움이 된다.^{13,15} 항혈소판 약제, 정맥 글로불린, 비장절제술이 때로는 효과적이며,¹⁶ 불응성 TTP에서는 vincristine, cyclophosphamide, cyclosporine이 이용되기도 한다.¹⁷ 본 증례들의 경우 입원 이후 비교적 빠른 시일 내 혈장교환술이 시도되었으나 증상 발현이 입원 전부터 길었던 증례 1, 2의 경우는 TTP에 대한 진단이 지연되어 초기에 혈장교환술이 적극적으로 시행되지 못하여 사망한 것으로 사료된다.

결론적으로, 임신부에서 1) 미세혈관병성 용혈성 빈혈과 20,000/mm³ 이하의 중증의 혈소판감소증 소견과 함께 중등도의 신기능 이상, 변동성의 신경학적 증상, 열, 혈청 LDH의 증가 소견 등이 동반된 경우와, 2) 정상의 혈액응고지표 소견을 보이는 자간전증/HELLP 증후군 환자에서 분만 후 3일 이상 경과해도 중증의 혈소판감소증과 용혈성 빈혈이 더욱 악화되고 다발성 장기기능 이상이 초래되는 경우 TTP를 의심하여 즉각적인 혈장교환술 등의 적극적인 치료를 시도해야 한다.

참고문헌

1. Stella CL, Dacus J, Guzman E, Dhillon P, Coppage K, How H, et al. The diagnostic dilemma of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in the obstetric triage and emergency department: lessons from 4 tertiary hospitals. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 381 e1-6.
2. McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy: differential diagnosis, pathogenesis, and management. *Blood Rev* 2003; 17: 7-14.
3. Martin JN, Jr, Bailey AP, Rehberg JF, Owens MT, Keiser SD, May WL. Thrombotic thrombocytopenic purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 98-104.
4. Mastrobattista JM, Ramin SM, Gilstrap LC. Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000; 7: 168-71.
5. Miller DP, Kaye JA, Shea K, Ziyadeh N, Cali C, Black C, et al. Incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Epidemiology* 2004; 15: 208-15.
6. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004; 44: 1149-58.
7. Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 459-63.
8. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000; 96: 1223-9.
9. Moake JL. von Willebrand factor, ADAMTS-13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2004; 41: 4-14.
10. Moake J. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) and other thrombotic microangiopathies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 567-76.
11. Shamseddine A, Chehal A, Usta I, Salem Z, El-Saghir N, Taher A. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: report of four cases and literature review. *J Clin Apher* 2004; 19: 5-10.
12. Rehberg JF, Briery CM, Hudson WT, Bofill JA, Martin JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura masquerading as hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome in late pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 817-20.
13. Crowther MA, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2008 update. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 369-75.
14. Jang MJ, Oh SY, Chong SY, Kang MS, Oh D. The usefulness of the new ADAMTS-13 activity assay using a fluorescence-quenching substrate for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Korean J Hematol* 2005; 40: 226-30.
15. Ilter E, Haliloglu B, Temelli F, Ozden S. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy treated with fresh-frozen plasma infusions after plasmapheresis: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 689-90.
16. Lee YJ, Shim H, Park DE. A Splenectomy in plasma exchange refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Korean J Lab Med* 2006; 26: 119-22.
17. D'Angelo A, Fattorini A, Crippa L. Thrombotic microangiopathy in pregnancy. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 2: S56-62.

= 국문초록 =

혈전성 혈소판감소성 자반증-용혈성 요독 증후군은 심각한 다기관 질환으로 미세혈관병성 용혈성 빈혈, 발열, 변동성 신경학적 이상, 신기능 이상을 특징으로 한다. 임신 중 매우 드물게 발생하나, 대부분 가임기 여성에서 흔하고 임신과 합병시 높은 모성 사망률과 이환율, 주산기 사망률을 보인다. 혈장 교환술로 인해 이러한 유병률과 사망률이 현저히 감소되었으나 불응성 혈전성 혈소판감소성 자반증은 매우 위중하다. 임신 중 미세혈관병성 용혈성 빈혈 소견을 동반한 환자에서 즉각적인 진단과 혈장교환술 등의 적극적인 치료는 대단히 중요하다. 저자들은 HELLP 증후군과 면역성 혈소판감소성 자반증으로 진단하였던 혈전성 혈소판감소성 자반증 환자에서 혈장교환술을 시행하였으나 사망한 사례를 포함한 3예를 경험하여 최신 진단 검사인 ADAMTS-13 활성도 측정법과 문헌고찰을 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 혈전성 혈소판감소성 자반증, HELLP 증후군, 전자간증, ADAMTS-13, 임신 중 혈액학적 합병증