

후천성 혈소판무력증 1예

포천중문의과대학교 분당차병원 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

오소연¹ · 장문주¹ · 강명서² · 오도연¹ · 정소영¹

A Case of Acquired Glanzmann's Thrombasthenia

So Yeon Oh, M.D.¹, Moon Ju Jang, M.D.¹, Myung Seo Kang, M.D.²,
Doyeun Oh, M.D.¹ and So Young Chong, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Laboratory Medicine, Pochon CHA University College of Medicine, Seongnam, Korea

Glanzmann's thrombasthenia (GT) is a rare inherited platelet disorder, which is characterized by a complete lack of platelet aggregation due to a deficiency or abnormality of the membrane glycoprotein IIb/IIIa complex. Anti-GPIIb/IIIa antibodies have also been identified to cause platelet dysfunction in patients with a normal platelet count, but this has only been rarely encountered. The condition is also known as acquired GT. Herein, we describe a patient with acquired GT and a history of Evans' syndrome, who presented with severe bleeding and platelet dysfunction, but with a normal platelet count and GP IIb/IIIa expression. (*Korean J Hematol* 2005;40:183-187.)

Key Words: Acquired thrombasthenia, Evans' syndrome, Platelet aggregation

서 론

혈소판무력증(Glanzmann's thrombasthenia, GT)은 비교적 드문 선천성 혈소판 기능장애로, 혈소판수는 정상인 반면, 혈병 퇴축이 없거나 현저하게 감소되어 있는 출혈질환이며 혈소판막 당단백인 GP IIb/IIIa (integrin chain $\alpha_{IIb}\beta_3$) 복합체의 결핍이나 기능 이상에 의해 혈소판 응집이 저해되어 발생한다.¹⁾

후천성 GT는 혈소판막 당단백은 정상으로 표현되지만, 이들에 대한 자가항체에 의해 GP IIb/IIIa의 기능이 저하되어 발생하는 혈소판 응집 장애로, 1986년에 Niesner 등이 처음 기술한 이후 현재까지 세계적으로 10여 증례 정도가 보고되었으며 국내에서는 보고된 바 없다.^{2,3)}

저자들은 Evans 증후군으로 치료받은 과거력이 있는 환자에서 혈소판 수는 정상이나 혈소판기능이 감소된 후천성 혈소판무력증을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○경, 24세 여자

주 소: 내원 6일 전부터 발생한 복통과 잦은 코피
가족력: 특이사항은 없었다.

과거력 및 현병력: 환자는 1회의 자연유산 과거력이 있었고, 3년 전 피로감과 황달을 주소로 내원하여 자가면역성용혈성빈혈과 면역성혈소판감소증으로 진단받고 부신피질호르몬 치료를 받은 적이 있다. 3년 전 내원 당시 혈색소 5.5g/dL, 혈소판 42,000/ μ L, 교정 망상

접수: 2005년 7월 28일, 수정: 2005년 8월 23일

승인: 2005년 8월 23일

교신저자: 정소영, 경기도 성남시 분당구 야탑동 351

☎ 7463-712, 포천중문의과대학교 내과학교실

Tel: 031-780-6092, Fax: 031-780-5219

E-mail: sychong@cha.ac.kr

Correspondence to: So Young Chong, M.D.

Department of Internal Medicine, Bundang CHA Hospital
College of Medicine, Pochon CHA University

351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-6092, Fax: +82-31-780-5219

E-mail: sychong@cha.ac.kr

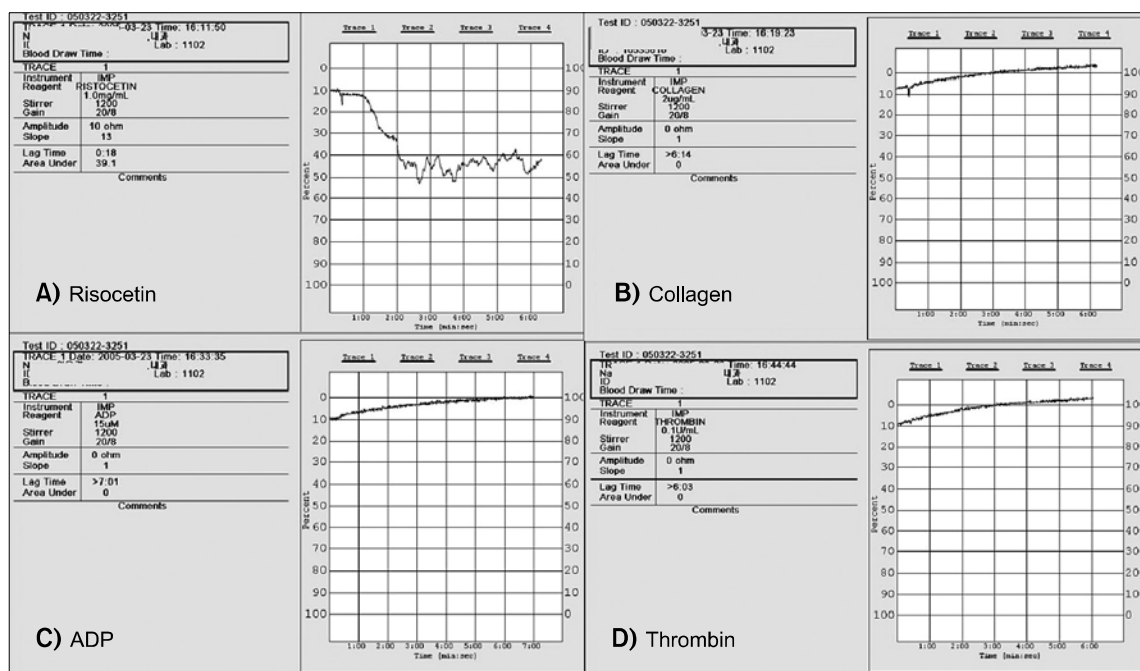


Fig. 1. Platelet aggregation test. (A) Platelet aggregation test with ristocetin shows near normal response. (B~D) Platelet aggregation test with collagen, ADP, thrombin shows complete absence of platelet aggregation.

적혈구 3.4%, 총빌리루빈 11.0mg/dL, LDH 1,253U/L, haptoglobin 30mg/dL 미만이었다. 직접 Coombs검사와 간접 Coombs검사는 모두 양성이었다고 항핵항체는 음성이었다. VDRL 양성이었으나 FTA-ABS IgG는 음성이므로, 위양성으로 생각되었다. 루푸스항응고인자 검사는 음성이었고 IgM Cardiolipin 항체와 IgG Cardiolipin 항체는 모두 양성이었다. 당시 환자는 약 1개월간 부신피질호르몬치료를 받고 혈색소 11.0g/dL, 혈소판 315,000/ μ L까지 회복되었다.

이후 환자는 약 2년간 외래 방문하지 않다가 코피를 주 소로 약 1년 전 내원하였으며 당시 혈색소 13.4g/dL, 혈소판 수는 110,000/ μ L이었고, IgM 항인지질항체와 IgM Cardiolipin 항체가 양성이었으며, 간접 및 직접 Coombs검사는 모두 음성이었다. 2년 간격으로 두 번에 걸쳐 항 Cardiolipin항체가 양성이었으나 항인지질항체증후군의 진단기준에는 맞지 않았다. 이후 환자는 또다시 추적 불가능하였다.

2005년 3월 환자는 하복부 복통을 주 소로 다시 내원하였다. 세 번째 내원 시 환자는 6일 전 하복부통이 심하게 발생하여 타병원 방문하였고 난소 황체파열에 의한 복강내출혈 의심 하에 응급 수술 준비를 위해 시행한 검사에서 출혈시간이 10분 이상으로 연장되어 있고 코피, 반상출혈 등의 출혈경향이 심하여 더 이상의 치

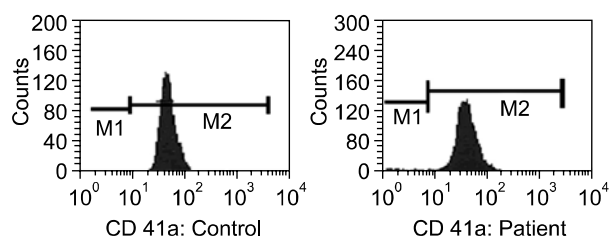


Fig. 2. Flow-cytometric analysis of CD41a shows normal expression compared to control.

료없이 본원으로 전원되었다.

신체검사 소견: 내원당시 활력징후는 정상이었고 신체검사에서 우측 상지에 반상출혈과 양 하지에 점상출혈이 있었고 하복부에 압통이 있었으며, 간종대와 비장 종대는 관찰되지 않았다.

검사 소견: 혈액검사상 혈색소 9.7g/dL, 혈소판 수 171,000/ μ L였고 교정 망상적혈구 2.2%였으며 말초혈액 도말검사상 적혈구는 정색소성 정구성이었으며 혈소판 수나 모양에 이상은 없었다. 출혈 시간이 15분 이상으로 연장되어 있었으며 PT 12.9초, aPTT 29.3초로 정상 범위였고 육안적 혈뇨는 없었으나 소변검사상 blood 3+였다. LDH는 411U/L였고, AST/ALT를 포함한 생화학적 검사소견은 모두 정상 범위였다. 경질초

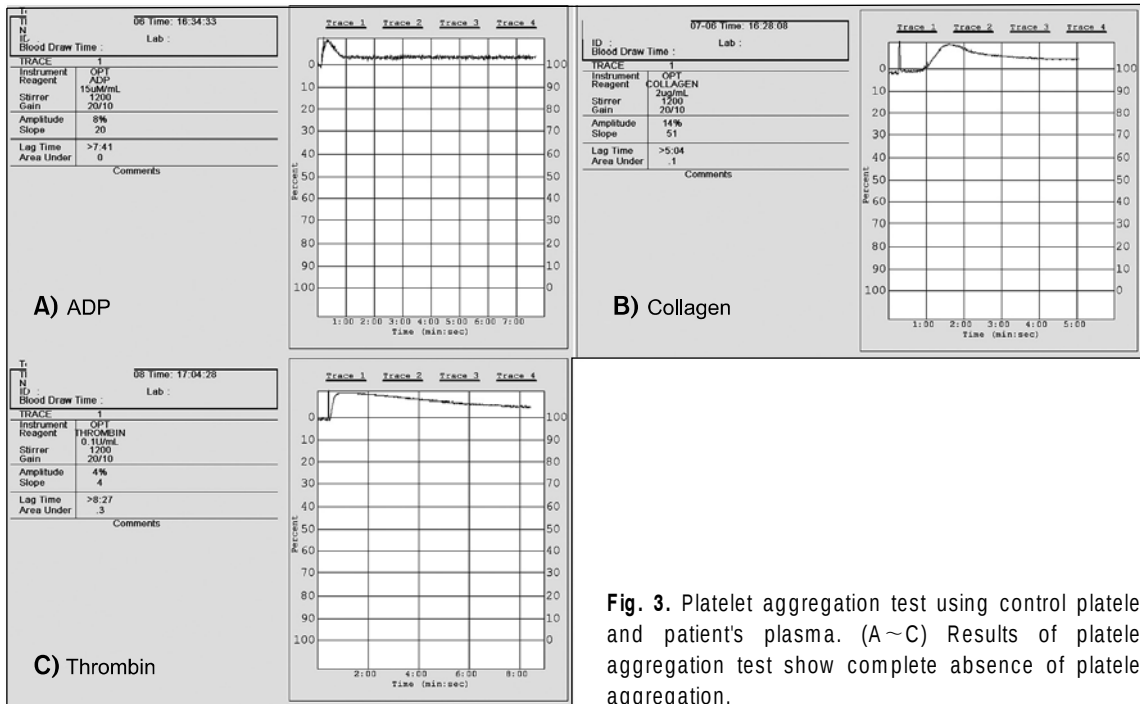


Fig. 3. Platelet aggregation test using control platelet and patient's plasma. (A~C) Results of platelet aggregation test show complete absence of platelet aggregation.

음파(Transvaginal ultrasonogram)상 좌측 난소에 1.9×1.7 cm 크기의 비균질성 에코도의 내용물을 가진 낭종과 cul-de-sac에 4×3 cm의 체액저류가 있어, 난소황체파열에 의한 복강내출혈로 진단되었다.

VWF항원은 200% (참고치 47~197%)였고, ristocetin cofactor activity가 94%로 정상이었다. 혈소판 응집 검사는 aggregometer (CHRONO-LOG®, USA)를 사용하여 impedance method로 측정하였다. ADP ($15 \mu\text{M}$), collagen ($2 \mu\text{g/ml}$), thrombin (0.1U/ml)에 의해 활성화시킨 혈소판 응집은 거의 일어나지 않았으며 ristocetin에 의한 혈소판응집은 10ohm으로 낮은 편이었으나 정상 범위에 속하였다(Fig. 1).

유세포분석법을 이용한 CD41a (glycoprotein IIb)는 정상적으로 표현되어 있었으며(Fig. 2), 상품화된 kit (PAKPLUS®, GTI, USA)를 사용한 ELISA 방법으로 GP IIb/IIIa와 GP Ib/IX에 특이적인 항체를 검사하였고, GP IIb/IIIa에 대한 특이적인 항체가 검출되어 후천성 혈소판무력증에 합당한 소견을 보였다. 정상인 혈소판에 환자의 혈장을 첨가하여 혈소판 응집검사를 시행하였을 때 환자의 혈소판과 혈장으로 검사했을 때와 같이 응집 반응이 억제되는 것을 관찰하였다(Fig. 3).

환자는 입원 첫날부터 prednisolone 40mg을 경구로 복용하였으며, 골반강에 보였던 체액은 증상이 호전되

어 경과 관찰하였다. 입원 5일째, 사지의 점상출혈도 감소하고, 초음파상 골반강 내 체액도 사라져서 prednisolone 40mg을 1주일 유지한 채 퇴원하였으며 3주 후까지 감량하여 투여할 때 까지는 출혈경향 없이 지내고 있었으나 스테로이드 복용 중단 후 다시 양측 상지에 반상출혈과 혈종이 발생하여 다시 부신피질호르몬 치료를 시작하였다.

고 찰

선천성 GT는 그 발생 기전이 이미 잘 확립되어있는 질환으로 혈소판막에 GP IIb/IIIa의 발현이 되지 않거나 구조의 이상에 의해 발생한다. 상염색체 열성으로 유전되며 주로 피부와 점막의 출혈로 자주 발현되고 검사 소견상 혈소판 수, PT, aPTT 그리고 응고인자는 정상이나 출혈시간이 연장되어 있고, 혈소판 응집검사상 ADP, collagen, thrombin에 대하여는 반응이 없으나 ristocetin에는 반응을 보이는 특징을 가진다.

정상적인 GPIIb/IIIa 복합체는 혈소판 표면에 표현되는 당단백으로 integrin α_{IIb} chain과 β_3 chain의 복합체로서 von Willebrand factor나 섬유소원과 같은 부착단백질의 부착에 관여함으로써 혈소판 응집이 가능하게 한다.¹⁾

후천성 GT는 혈소판의 GP IIb/IIIa의 표현은 정상이면서 GP IIb/IIIa에 대한 억제인자가 존재하여 혈소판의 기능장애를 일으키는 질환으로 임상적으로 이전에 출혈의 과거력이 없으면서 혈소판수가 정상인 사람이 출혈경향을 보이면서 검사상 출혈시간 연장과 GPIIb/IIIa항체에 의해 혈소판 응집장애 등과 같은 선천성 GT와 비슷한 소견을 보이는 것이 특징이다. 면역성혈소판감소성자반증에서도 GT와 유사하나 경한 혈소판 기능결함이 동반될 수 있으나, 이런 경우에는 혈소판 감소증이 더 주된 양상을 보인다.^{4,5)} 후천성 GT의 진단을 위해서는 혈소판 막의 GP IIb/IIIa가 정상적으로 표현되어 있으면서 GP IIb/IIIa에 특이적인 항체가 존재함을 증명하여야 한다. GP IIb/IIIa를 증명하는 방법으로는 동위원소 부착이나 SDS-PAGE, crossed immunoelectrophoresis, 유세포분석법 등이 있으며, 본 증례에서는 유세포 분석법으로 GP IIb를, ELISA로 특이 항체를 검사하였다.

후천성 GT는 드문 질환으로, 1986년에 첫 증례 보고가 있는 후에 11증례가 더 보고되어서 현재까지 총 12증례가 보고되었다.^{2,3,5-13)} 첫번째 보고에서 환자는 혈소판 수는 정상이면서 출혈시간이 심하게 연장되고, 혈소판 응집검사상 GT와 같은 혈소판 기능의 결함을 보였지만 혈소판막의 당단백은 정상으로 표현되어 있었다. 이 환자의 혈소판 용출액(eluate)을 정상 혈소판과 섞었을 때 후천성 GT와 비슷한 변화가 나타나 혈소판 막 GP IIb/IIIa에 대해 특이성을 가진 자가항체가 존재할 가능성이 제기되었다.

보고된 증례 12예 중에 9예가 기저 질환으로서 자가면역 질환이나 악성 림프구성 질환을 가진 환자였으며, 5예는 면역성혈소판감소성자반증으로 진단되어 비장절제술을 받은 후에 혈소판 수는 정상화 되었으나 출혈증상이 계속되어 진단된 경우이다.⁵⁻¹³⁾ 본 증례의 경우는 3년 전 Evans 증후군으로 치료한 적이 있으며 당시에는 혈소판 감소증이 있었으나 출혈경향은 없었고, 치료 이후 혈소판 감소증도 없어 비장절제술은 시행하지 않았다. 마지막 입원 시 혈소판 수는 정상이었으나 출혈경향이 심하여 혈소판 기능검사를 시행하여 진단되었다. 면역성혈소판감소성자반증을 치료한 후에 후천성 GT가 진단되는 이유는 아마도 비장절제술 후에 자가항체와 결합된 혈소판의 제거가 억제되면서 자가항체와 결합된 혈소판의 수가 늘어나 혈소판 기능검사상 기능적 결함이 더 잘 나타나기 때문으로 설명하기도 한다.⁷⁾ 또 자가항체의 아형에 따라 또는 GP IIb/IIIa나 Fc 수용체의 항원결정인자(epitope)가 다른

항체특이성에 따라 자가 항체가 혈소판의 수나 기능에 영향을 미치는 효과가 달라질 수 있을 것으로 보인다.³⁾

후천성 GT에 대한 치료로는 prednisolone이나 azathioprine, cyclophosphamide 등의 면역억제제를 사용하거나 정주용 면역 글로불린을 투여한다. 혈소판 수혈은 일반적으로 효과가 없고, 면역억제제의 효과가 나타나기를 기다리는 동안 혈장교환을 할 수 있지만 현재까지 그 효과는 미지수이다.⁵⁻¹³⁾ 선천성 GT에서 유전자재조합 응고인자 VIIa를 사용하여 섬유소 형성을 향상시켜 혈소판 응집장애를 보상하는 방법이 유효한 것으로 알려져 있지만⁴⁾ 후천성 GT에서 사용된 보고는 없다. 본 증례에서는 prednisolone을 투여 시에는 출혈경향이 호전되었으나 장기적인 경과 관찰이 필요한 것으로 생각한다.

이와 같이 혈소판 기능 장애가 혈소판막 GP IIb/IIIa의 기능 이상 또는 결핍에 의한 것으로 의심되는 경우 선천성 GT 이외에도 자가 항체에 의한 후천성 GT의 가능성이 있음을 반드시 고려해야 할 것으로 생각된다. 저자들은 혈소판 수는 정상이었으나 GP IIb/IIIa에 대한 자가항체에 의해 심한 출혈경향을 보인 예를 경험하여 이를 보고하고 문헌을 고찰하였다.

요 약

저자들은 Evans 증후군으로 치료 받은 적이 있는 환자에서 혈소판 GP IIb/IIIa에 대한 자가항체에 의해 혈소판응집장애가 일어난 후천성 GT를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Bellucci S, Caen J. Molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev* 2002;16:193-202.
- 2) Niessner H, Clemetson KJ, Panzer S, Mueller-Eckhardt C, Santoso S, Bettelheim P. Acquired thrombasthenia due to GPIIb/IIIa-specific platelet autoantibodies. *Blood* 1986;68:571-6.
- 3) Tholouli E, Hay CR, O'Gorman P, Markis M. Acquired Glanzmann's thrombasthenia without thrombocytopenia: a severe acquired autoimmune bleeding disorder. *Br J Haematol* 2004;127:209-13.
- 4) Lisman T, Moschatsis S, Adelmeijer J, Nieuwenhuis HK, Philip G. Recombinant factor VIIa enhances deposition of platelets with congenital or acquired α

- Iib/β3 deficiency to endothelial cell matrix and collagen under conditions of flow via tissue factor-independent thrombin generation. *Blood* 2003;101(5):1864-70.
- 5) Greaves M, Pickering C, Porter NR, Magee JM, Preston FE. Acquired Glanzmann's thrombasthenia. *Blood* 1983;61:209.
- 6) DiMinno G, Coraggio F, Cerbone AM, et al. A myeloma paraprotein with specificity for platelet glycoprotein IIIa in a patient with a fatal bleeding disorder. *J Clin Invest* 1986;77:157-64.
- 7) Balduini CL, Ascari E. Acquired autoimmune thrombasthenia: a new bleeding disorder. *Haematologica* 1987;72:387-90.
- 8) Kubota T, Tanoue K, Murohashi I, et al. Autoantibody against platelet glycoprotein IIb/IIIa in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Thromb Res* 1989;53:379-86.
- 9) Meyer M, Kirchmaier CM, Schirmer A, Spangenberg P, Stroehl C, Breddin K. Acquired disorder of platelet function associated with autoantibodies against membrane glycoprotein IIb-IIIa complex-1 glycoprotein analysis. *Thromb Haemost* 1991;65:491-6.
- 10) Malik U, Dutcher JP, Oleksowicz L. Acquired Glanzmann's thrombasthenia associated with Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1998;82:1764-8.
- 11) Macchi L, Nurden P, Marit G, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura (AITP) and acquired thrombasthenia due to autoantibodies to GP IIb-IIIa in a patient with an unusual platelet membrane glycoprotein composition. *Am J Haematol* 1998;57:164-75.
- 12) Fuse I, Higuchi W, Narita M, Watanabe T, Hattori A, Aizawa Y. Overproduction of antiplatelet antibody against glycoprotein IIb after splenectomy in a patient with Evans syndrome resulting in acquired thrombasthenia. *Acta Haematol* 1998;99:83-8.
- 13) Thomas RV, Bessos H, Turner ML, Horn EH, Ludlam CA. The successful use of plasma exchange and immunosuppression in the management of acquired Glanzmann's thrombasthenia. *Br J Haematol* 2002;119:878-80.