류마티스관절염 환자에서 동반된 혈전혈소판감소자색반병 1예

메리놀병원 류마티스내과

강성민 · 이지현 · 구인혜 · 김해구 · 남경식 · 박석기

A Case of Rheumatoid Arthritis Accompanied by Thrombotic Thrombocytopenic Purpura

Sung Min Kang, Ji Hyun Lee, In Hye Ku, Hae Koo Kim, Kyoung Sik Nam, and Suk Ki Park

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a blood coagulation disorder that damages numerous organs, including the kidney, heart and brain. Features indicative of TTP include thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, neurologic symptoms, kidney failure and fever. Infections, toxins, pregnancy and, rarely, autoimmune diseases are all known to be associated with TTP. We encountered a rare case of rheumatoid arthritis accompanied by TTP following tympanoplasty. The patient's confusion, thrombocytopenia and renal failure all improved after plasmapheresis and high-dose glucocorticoid therapy, but she eventually expired due to sepsis. We report on this case herein and also review the relevant literature. (Korean J Med 2015;89:122-126)

Keywords: Thrombotic thrombocytopenic purpura; Rheumatoid arthritis; Plasmapheresis

서 론

혈전혈소판감소자색반병(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)은 혈소판 감소, 미세혈관병증용혈빈혈(microangiopathic hemolytic anemia)과 신경학적 기능 이상이 특징인 질환으로 즉각적인 치료를 하지 않으면 높은 사망률을 보인다[1]. 발병 기전으로는 세포 독성 항체와 면역 복합체에 의한 내피 세포의 손상과 관련이 있는 것으로 생각되며 유전적으로 ADAMTS13 유전자의 돌연변이나 von Willebrand factor (vWF)

유전자 이상, C3 혈청치 감소나 factor H의 활성도 저하 등이 있는 환자에서 내피세포의 손상을 유발하는 자극이 가해지면 손상된 내피세포에 혈소판이 부착하면서 보체가 소모되고 비정상적인 vWF 분해가 일어나 미세 혈관 병증(thrombotic microangiopathy)이 발생한다[2].

대부분 특발성으로 발생하나 약제 유발성이나 자가면역 질환과 관련되어 발생되기도 한다. 자가면역 질환과 관련된 TTP는 매우 드물며 주로 전신홍반루푸스, 쇼그렌증후군, 다발근염, 성인형스틸병 등에서 보고되었다. 류마티스관절염과 관련

Received: 2014. 11. 28

Revised: 2014. 12. 17

Accepted: 2014. 12. 29

Correspondence to Ji Hyun Lee, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, 121 Junggu-ro, Jung-gu, Busan 600-730, Korea

Tel: +82-51-461-2469, Fax: +82-51-441-6950, E-mail: ete@lycos.co.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

해서는 국외에서 D-penicillamine이나 페니실린 치료 중에 혹은 특별한 악화요인 없이 발생했던 경우가 있으며[3,4] 국내에서는 류마티스관절염 환자에서 trimethoprim-sulfamethoxazole 사용 중에 TTP가 발생하였던 사례가 보고된 바가 있다[5].

저자들은 10년간 류마티스관절염을 앓아 온 환자에서 수술 이후 요로 감염과 함께 의식 저하, 미세혈관병증용혈 빈혈, 혈소판 감소 소견을 보여 TTP로 진단하고 혈장분리교환술(plasmapheresis)과 고용량의 스테로이드로 치료하여 일시적인 호전 이후 패혈증으로 사망한 1예를 경험하여 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 68세 여자

주 소: 수술 이후 발생한 호흡곤란, 구역감, 안면 부종

과거력: 2004년 대칭적, 다발성 관절염(압통 관절수 22개, 부종 관절수 12개) 및 1시간 정도의 조조강직, 류마티스인자 양성 197.0 IU/mL (참고치 0-15 IU/mL)으로 류마티스관절염으로 진단받고 약물 치료를 시작하였으며 메토트렉세이트(methotrexate) 및 비스테로이드항염제의 치료에도 효과가 없어서 9년 전부터 레플루노마이드(leflunomide) 20 mg, 프레드니솔론(prednisolone) 5 mg 복용 중이었다. 5년 전 제2형 당뇨병을 진단받고 리나글립틴(linagliptin) 5 mg 복용 중이었다.

가족력: 특이사항 없었다.

현병력: 환자는 류마티스관절염으로 치료 중으로, 우측 팔꿈치 관절의 봉와직염으로 항생제 치료 유지하던 중 좌이의 진주종성 중이염으로 이비인후과로 전과하여 유양동 삭제술 및 고막 성형술 시행하였으며 수술 후 하루 뒤 발생한 호흡곤란, 구역감, 안면 부종 및 다발성 관절염으로 류마티스 내과로 다시 전과되었다. 입원 당시 측정된 질병 활성도인 DAS28 using C-reactive protein (CRP) (DAS28-CRP)은 4.12이었으며 류마티스 내과로 전과 시의 DAS28-CRP는 7.42이었다.

이학적 소견: 발열은 관찰되지 않았으며 흉부 청진에서는 호흡음 및 심음은 정상이었고, 복부 촉진에서 간 비장의 종대나 압통 부위는 관찰되지 않았다. 피부 발진이나 변색 등의 소견은 없었으며, 신경학적 검사상 이상 소견은 보이지 않았다.

검사실 소견: 전과 당시 말초 혈액 검사에서 백혈구 14,400/mm³ (호중구 91%, 림프구 5%, 단핵구 3%, 호산구 1%), 혈색소 9.8 g/dL, 혈소판 120,000/mm³이었다. 젖산 탈수소 효소(lactate dehydrogenase, LDH)는 1,194 IU/L로 상승해 있었으며, 일반 화학 검사에서 총 단백 5.0 g/dL, 알부민 2.7 g/dL로 감소해 있

었다. 혈액 요소 질소(blood urea nitrate, BUN) 31.0 mg/dL, 크레아티닌 1.4 mg/dL였으며, 간 효소 수치 및 빌리루빈 수치는 정상이었다. 혈청 면역 검사상 항핵항체는 음성, 류마티스인자는 50.5 IU/mL, 고민감 C-반응단백은 119.24 mg/L (참고치 0-0.5 mg/L)이었고, 소변 검사상 백혈구는 50개 이상/high power field (HPF), 적혈구는 30-49개/HPF, 세균은 중등도 이상 관찰되었으며, 요단백은 300 mg/dL 이상 관찰되었다.

방사선학적 소견: 흉부 단순 방사선 검사(Fig. 1) 및 흉부 전산단층촬영검사(Fig. 2)에서 양측의 흉막 삼출 및 좌하엽의

Figure 1. Chest radiograph indicating pleural effusion in both lower lobes, and atelectasis in the left lower lobe.

Figure 2. Chest computed tomography revealing massive pleural effusion with passive atelectasis on both lower lobes.

무기폐 소견이 관찰되었다.

치료 및 경과: 전과 직후부터 요로 감염 소견이 관찰되어 카바페넴계 항생제를 추가하여 치료하였다. 전과 2일째에는 크레아티닌 수치 증가 및 무뇨 소견이 관찰되었으며, 전과 3 일째 간헐적인 설사 및 하지의 점상 출혈 및 반상 출혈 소견 이 보였으며 말초 혈액 도말 검사에서 분열적혈구(Fig. 3)가 관찰되었다. 말초 혈액 검사에서는 백혈구 $17,100/\text{mm}^3$ (호중 구 91.0%, 림프구 2.6%, 단핵구 6.2%, 호산구 0.1%, 호염구 0.1%), 혈색소는 10.0 g/dL이었으며, 혈소판 $68,000/\text{mm}^3$, Haptoglobin은 49.00 mg/dL로 감소해 있었다. LDH 4043 IU/L, BUN 44.4 mg/dL, 크레아티닌 2.9 mg/dL이었으며 고민감 C-반응단백은 186.32 mg/L이었다. 소변의 미생물 검사상 *acinetobacter baumannii* 및 *pseudomonas aeruginosa*균이 검출되었다. prothrombin time 12.2초, activated partial thromboplastin time 26.9초, D-dimer는 504로 정상 범위였다. 조영제를 사용하지 않은 뇌 전산단층촬영에서는 기질적 문제는 관찰되지 않았다. TTP와 관련하여 ADAMTS-13 활성도를 조사하였으며 108% 로 ADAMTS13 결핍 소견은 관찰되지 않았다. TTP 및 그로 인한 급성 신부전으로 진단하여 투석 치료 및 혈장분리교환 술을 시행하였으며 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 25 mg을 하루 세 번 사용하였다. 혈장분리교환술을 총 11회 시행하였으며, 이후 혈소판 수치는 점차적으로 증가되었고, LDH 수치도 점차 감소하였다. 이후 혈전혈소판감소자색반병은 재 발 소견을 보이지 않았으나, 중환자실에 있는 동안에 반복적 인 폐렴 및 요로 감염 소견이 호전되지 않았으며 전과 45일 경과 시점에서 패혈증으로 사망하였다.

Figure 3. Peripheral blood smear showing schistocytes (indicated by the arrows; Wright-Giemsa stain, $\times 400$).

고 찰

TTP는 광범위한 미세혈전병증용혈빈혈, 혈소판 감소증 및 다양한 형태의 신장과 중추신경계 증상을 동반하는 질환으로 신생검에서 미세혈관이 두꺼워지는 병변이 관찰되어 용혈성 요독증(hemolytic uremic syndrome, HUS)과 감별을 요한다. TTP의 경우 주로 신경 손상이 나타나지만 신 손상이 동반될 수 있고 HUS의 경우 신 손상이 주로 나타나는 질병으로 조직학적 소견만으로는 두 질병을 구별하기는 어렵다. 유전적으로 TTP는 ADAMTS13 유전자의 돌연변이가 있고 HUS는 몇 가지 보체 관련 유전자의 돌연변이로 인하여 발생할 수 있다. 또한 TTP는 ADAMTS13에 대한 항체가 발견될 수 있고 HUS는 보체 억제 인자 H에 대한 항체가 발견될 수 있는 점 등이 두 질병의 감별점으로 설명될 수 있다[6]. ADAMTS-13은 vWF의 크기를 조절하는 생리학적 조절효소로 활성도가 10% 미만으로 저하된 경우는 TTP의 진단에 특이적이다.

대부분 특발성으로 발생하나 드물게 종양, 수술, 감염, 약제 등에 의해 발생할 수 있으며 약제의 경우 항암제나 면역억제제, 페니실린이나 리팜핀, 퀴닌 등의 약제가 그 원인으로 보고되고 있다. 본 환자의 경우는 레플루노마이드와 프레드니솔론의 경우 9년간, 리나글립틴은 5년간 사용하여 TTP 발생과의 관련성이 떨어지며 수술 후 사용한 카바페넴 역시 TTP 발생과의 직접적인 관계를 뒷받침할 수 있는 보고는 없는 상태이다.

감염성 원인으로는 HIV 감염이나 장출혈성대장균, *Salmonella*, *Campylobacter* 등과 관련된 대장염이 있으며, 그 외 요로감염, 상기도 감염이나 바이러스 감염 등도 보고된 바 있다. 본 증례의 경우 요로감염이 동반되었으며 소변의 미생물 배양 검사로 *acinetobacter baumannii* 및 *pseudomonas aeruginosa*가 동정되었다. 90명의 TTP 환자를 대상으로 조사한 한 연구에 따르면 23%가 입원 전 혹은 입원 중 요로감염이 동반되었다고 하였으며 균주로는 *enterococcus*가 가장 흔하였고 그 외 *candida*, *E. coli*, *coagulase-negative staphylococcus*, group B *streptococcus* 등이 동정되었다고 보고하였다[7]. 요로감염 이후 생기는 TTP의 원인으로 고려되는 인자로는 요로감염을 야기하는 병원체 및 ADAMTS13 protease와의 분자적 유사성 및 감염에 따른 내피 세포의 손상, 염증유발 사이토카인에 의한 비정상적인 vWF의 방출 등이 있다.

수술 후 발생하는 경우도 보고되고 있는데 그 빈도가 많지 않고 주로 장기 이식 수술이나 혈관 계통의 수술, 복부 수술, 정형외과 수술 후에 나타나는 것으로 보고되었다. 수술 후에

생기는 TTP는 주로 술 후 3-7일 사이에 생기며 그 원인이 명확하지는 않으나 수술 후 혈관 내피 세포의 손상으로 갑자기 많은 양의 vWF 중합체가 만들어져 이와 같은 현상이 일어나는 것으로 생각되며 보통 ADAMTS13이 정상 범위로 관찰된다[8]. 본 증례의 경우도 유양동 삭제술 및 고막 성형술을 받은 후 발생하였으며 수술도 일부 TTP의 발생에 영향을 주었으리라 생각된다. 자가면역질환에 의한 경우는 매우 드물며 주로 전신홍반루푸스, 쇼그렌증후군, 다발근염, 성인형스틸병에 동반되나 본 환자에서 쇼그렌증후군이나 성인형스틸병에 부합하는 임상 양상은 관찰되지 않았다. 류마티스관절염에 의해 발생한 경우는 환자의 혈청에 존재하는 anti-cardiolipin antibody가 발병에 관여할 수 있는데 혈소판과 혈관 내피세포의 인지질에 대해 항인지질 항체가 관여하여 기능적 변화 및 손상이 초래되어 발생하는 것으로 알려져 있다.

적절한 치료를 하지 않을 경우 사망률이 95%에 이르는 것으로 알려져 있으며 즉각적인 혈장분리교환술을 요한다. 혈장분리교환술에 의해 vWF 복합체 및 면역복합체를 제거하고 새로운 vWF 절단 효소를 보충하게 되며 적절한 치료 시 치사율을 20% 정도까지 낮출 수 있는 것으로 알려져 있다[1]. 그 외에도 경구용 스테로이드나 혈장 면역글로불린, 비장 적출술 등을 고려해 볼 수 있으며 최근 치료에 불응하는 피부근염의 악화에 동반된 TTP에서 rituximab을 사용하여 성공적인 결과를 얻은 증례도 보고된 바가 있다[9]. 항생제 치료의 경우 도움이 되지 않으며 최근에는 항생제가 세균을 파괴하여 내독소의 유리를 증가시키고 다른 장내 세균을 죽임으로써 독소의 흡수를 촉진시킬 수 있기 때문에 오히려 TTP의 발생빈도를 증가시키는 것으로 알려져 있어 본 증례와 같이 감염이 동반된 TTP의 치료의 경우 주의를 요한다. 특히 스테로이드 치료의 경우 심한 신부전이나 약제 유발성, 혹은 감염에 동반된 TTP의 경우에는 사용하지 않으나 자가면역질환과 관련된 TTP의 치료로는 고용량의 스테로이드 투약이 예후를 호전시키는 것으로 되어 있어[10] 각각의 상황에 맞는 치료를 선택해야 할 것으로 생각된다.

본 증례의 경우 ADAMTS-13 활성도의 감소는 관찰되지 않았으나 의식의 저하 및 미세혈관병증용혈빈혈, 혈소판 감소 등의 소견을 바탕으로 TTP로 진단하였다. 혈액 응고 검사인 prothrombin time, activated partial thromboplastin time은 정상 수치를 보여 파종혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation)를 배제하였다. 즉각적인 혈장분리교환술 시행 및 고용량의 스테로이드 사용으로 혈소판 감소와 용혈성 빈혈 소견 및 의식 상태가 일시적으로 호전되었으나 결국 패혈증

으로 사망하였다.

본 환자의 경우 류마티스관절염 환자에서 수술 및 감염이라는 선행 요인을 가지고 있었으며 다발성 관절염 및 혈중 CRP의 상승 등 질병의 활성도가 높은 상태임을 시사하는 소견도 보여 류마티스관절염이 TTP의 발생에 관련이 있을 것으로 생각되었다. 수술이나 감염 역시 TTP의 발생에 관련이 있을 것으로 생각되었으나 이 세 가지 요인 중 어느 것이 TTP의 발생에 주요한 원인인지 잘 알 수 없었던 점과 류마티스관절염에서 항인지질항체가 작용하는 병태생리를 고려할 때 항인지질항체 검사를 시행하지 않은 점 등은 본 연구의 제한점으로 생각된다.

TTP의 경우 진단과 치료가 조기에 이루어지지 않으면 사망에까지 이르는 치명적인 질환으로 드물지만 자가면역질환과 동반되는 예가 보고되고 있어 내과의로서 발생 가능성을 숙지할 필요가 있으리라 생각된다.

요 약

혈전혈소판감소자색반병은 혈소판 감소, 미세혈관병증용혈빈혈과 신경학적 기능 이상이 특징인 질환으로 드물게 자가면역질환과 관련되어 발생한다. 저자들은 류마티스관절염 환자에서 수술 후 요로 감염과 함께 의식 저하 및 미세혈관병증용혈빈혈, 혈소판 감소가 발생하여 혈전혈소판감소자색반병으로 진단 후 혈장분리교환술과 고용량의 스테로이드로 치료하여 의식 저하 및 빈혈, 혈소판 감소는 호전을 보였으나 결국 패혈증으로 사망한 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 혈전혈소판감소자색반병; 류마티스관절염; 혈장분리교환술

REFERENCES

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2014;371:654-666.
2. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Kidney Int 2001;60:831-846.
3. Speth PA, Boerbooms AM, Holdrinet RS, Van de Putte LB, Meyer JW. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with D-penicillamine treatment in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1982;9:812-813.
4. Parker JC, Barrett DA 2nd. Microangiopathic hemolysis and

- thrombocytopenia related to penicillin drugs. Arch Intern Med 1971;127:474-477.
5. Sohn JY, Lee KA, Hong YK, Yoo WH. Thrombotic thrombocytopenic purpura induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with rheumatoid arthritis. J Korean Rheum Assoc 2009;16:296-300.
 6. Sol MY. Pathology of Thrombotic Microangiopathy. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2013;17:6-12.
 7. Park YA, Schultz EF, Hay SN, Brecher ME. Thrombotic thrombocytopenic purpura and urinary tract infections: is there a connection? Am J Clin Pathol 2011;135:85-88.
 8. Naqvi TA, Baumann MA, Chang JC. Post-operative thrombotic thrombocytopenic purpura: a review. Int J Clin Pract 2004;58:169-172.
 9. Kwon HM, Cho HJ, Yang JA, et al. Rituximab Treatment in a Case of Dermatomyositis Accompanied by Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Korean J Med 2013;85:648-652.
 10. George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. Blood 2010;116:4060-4069.