혈장교환술 이후 불완전 관해로 악화된 혈전혈소판감소자색반병 1예

손용학¹ · 임춘화^{1,2} · 최은혜² · 이상광²

을지대학병원 진단검사의학과¹, 을지대학교 을지의생명과학연구소²

A Case of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with Exacerbation after Incomplete Remission of Therapeutic Plasma Exchange

Yong-Hak Sohn¹, Chunhwa Ihm^{1,2}, Eun-Hye Choi², Sang Kwang Lee²

Department of Laboratory Medicine, Eulji University Hospital¹, Eulji Medi-Bio Research Institute, Eulji University School of Medicine², Daejeon, Korea

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare blood disorder with a mortality rate of over 90% without prompt treatment. It is caused by congenital, idiopathic, or secondary diseases; idiopathic TTP is mainly associated with deficiency of ADAMTS13, a von Willebrand factor cleaving protease or ADAMTS13 inhibitors. The long-term survival rate of TTP has improved since the introduction of therapeutic plasma exchange (TPE), and the therapeutic aims have also been established. However, deciding on the end-point and appropriate treatment method requires careful assessment of clinical conditions of patients. The present study reports a case of a 33-year-old male patient with reduced ADAMTS13 activity and ADAMTS13 inhibitor, who developed symptoms after an early termination of TPE with improved symptoms, which finally improved with retreatment and additionally corticosteroid. We report our case with relevant literature review on TPE in TTP with this case. (Korean J Blood Transfus 2017;28:298-303)

Key words: Thrombotic thrombocytopenic purpura, ADAMTS13 activity, ADAMTS13 inhibitor, Plasma exchange, Plasmapheresis

서론

혈전혈소판감소자색반병(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)은 미세혈관병성용혈성빈혈과 혈소판감소증을 주요 증상으로 신경학적 이상, 신기능 이상, 발열 등이 동반되기도 하는 비

교적 드문 혈액질환이다[1,2]. 이 질환은 여러 가지 원인으로 인해 혈장 내의 활성화된 von Willebrand factor를 분해하는 단백분해효소인 ADAMTS13 (adisintegrin and metalloprotease with thrombospondin Type 1 motifs 13)의 결핍 또는 부족으로 발생하는 것으로 밝혀졌다[1,2]. 치료는 혈장교환술을 우선

Received on July 26, 2017. Revised on September 18, 2017. Accepted on October 16, 2017

Correspondence to: Chunhwa Ihm

Department of Laboratory Medicine, Eulji University School of Medicine, 95 Dunsanseo-ro, Seo-gu, Daejeon 35233, Korea
Tel: 82-42-611-3478, Fax: 82-42-611-3464, E-mail: haneul@eulji.ac.kr, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8757-3949>

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2017 The Korean Society of Blood Transfusion

적으로 사용하며 미국성분채집술학회(American Society for Apheresis, ASFA)에서도 TTP에 대한 효과가 입증된 치료법으로서 임상적으로 우선 사용하도록 되어 있는 카테고리I의 1A로 분류되었다[3,4].

혈장교환술의 도입 전에는 치료를 하지 않은 TTP의 사망률이 매우 높았으나, 혈장교환술의 광범위한 도입 이후에는 15% 이하로 감소하였다[5]. 이 질환은 일생 동안 단 한번의 발병을 보이기도 하지만, 회복 후에 재발할 수도 있고, 재발하는 경우엔 높은 이환률 및 사망률을 보이고 있다[6].

저자들은 혈장교환술로 호전되었다가 다시 증상이 발생한 후, 재치료를 하여 호전된 ADAMTS13 활성이 감소되고 ADAMTS13 억제인자가 확인된 TTP 증례를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

33세 남자 환자가 두통과 혈소판 감소를 주소로 내원하였다. 환자는 내원 당일, 2~3일 전부터 지속된 두통으로 개인병원을 방문하였다. 이때 시행한 CBC 상 $13 \times 10^9/L$ (참고범위 $13 \sim 450 \times 10^9/L$)로 혈소판감소증이 관찰되어 본원으로 내원하였다. 특이한 과거력이나 가족력은 없었다. 내원 당일 시행한 혈액 검사에서 백혈구는 $9.28 \times 10^9/L$ (참고범위 $3.8 \sim 10.5 \times 10^9/L$), 혈색소 15.3 g/dL (참고범위 $13.0 \sim 18.0$ g/dL), 혈소판 $8 \times 10^9/L$, 프로트롬빈 시간 13.5초(94.0%, INR 1.04) (참고범위 11.6~15.5초, 73~126%, INR 0.87~1.24), 활성화 부분트롬보플라스틴시간 42.6초(참고범위 28.0~45.0초), 섬유소원 352 mg/dL (참고범위 200~400 mg/dL)이었으며 말초혈액도말에서 분절적혈구와 혈소판 감소가 관찰되었다. 임상화학검사서 총단백질 7.3 g/dL (참고범위 6.4~8.3 g/dL), 알부민 4.5 g/dL (참고범위 3.4~4.8 g/dL), 총빌리루빈 3.45

mg/dL (참고범위 0.10~1.20 mg/dL), 혈액요소질소 19 mg/dL (참고범위 6~20 mg/dL), 크레아티닌 1.17 mg/dL (참고범위 0.70~1.30 mg/dL), AST 32 IU/L (참고범위 1~39 IU/L), ALT 32 IU/L (참고범위 1~39 IU/L), LD 975 IU/L (참고범위 200~485 IU/L)이었다. 소변검사서 요단백 3+, 잠혈 3+, 적혈구 30개 이상/HPF였다. 혈액형은 A, RhD 음성이고, 직접 및 간접 항글로불린검사 음성, B형 및 C형 간염바이러스 음성이었다. 이런 소견들을 종합하여 TTP로 진단하였고 혈장교환술을 시행하였다. 혈장교환술은 Cobe Spectra (Terumo BCT, Lakewood, CO)를 사용하여 환자 혈장량의 1.0~1.5배의 신선동결혈장으로 4일 동안 매일 시행하였다. 이후에 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 $146 \times 10^9/L$, LD 591 IU/L로 호전되었고, 주치의의 요청으로 혈장교환술은 종료하였다. 종료 후 3일째에 혈소판 $229 \times 10^9/L$ 로 유지되어 퇴원을 준비하던 중, 4일째에 혈소판이 $49 \times 10^9/L$ 로 감소되었다. 이 때 시행한 ADAMTS13 검사서 활성 2% (참고범위 44~121%), ADAMTS13 억제인자 5.8 BU/mL로 나타났다. 혈장교환술을 3차례 시행하여 혈색소는 12.2 g/dL, 혈소판 $72 \times 10^9/L$, LD 544 IU/L로 호전되었다. 세 번째 혈장교환술 도중, 환자가 가슴의 불편감을 호소하고 빈맥이 관찰되어 더 이상의 혈장교환술은 시행하지 않았다. 혈장교환술 도중의 항응고제의 부작용이나 심장질환 등의 기저질환에 대한 검사에서는 특별한 소견이 없었다. 이후에는 부신피질호르몬으로 치료를 변경하였고 퇴원 당시에 시행한 ADAMTS13 활성은 0%, ADAMTS13 억제인자는 2.4 BU/mL, 혈소판은 $177 \times 10^9/L$ 였다. ADAMTS13 검사는 추가로 시행하지 않았으나 3년의 추적관찰 기간 동안 혈소판 감소증이나 LD 증가 등의 TTP 재발의 소견은 없었다(Fig. 1).

고 찰

TTP는 1924년 Moschcowitz에 의해 처음으로 기술되었으며, 미세혈관병성용혈성빈혈, 혈소판감소증 외에 신경학적 증상, 신기능 이상과 발열의 특징적인 임상 소견을 보이는 증후군이다[1,2]. 이런 증상이 모든 환자에서 전형적으로 나타나지는 않기 때문에 이유를 설명할 수 없는 미세혈관병성용혈성 빈혈과 혈소판감소증이 있는 경우는 이 질환을 의심해야 한다[1]. 임상적인 증상 외에 혈소판감소증, 말초혈액의 분절적혈구나 유핵적혈구, LD의 상승과 같은 검사실 결과가 관찰된다[2]. 본 증례에서도 초기에 두통을 호소하기는 했으나, 평소에도 있었던 증상으로 특이적이지는 않았고, 개인병원에서 우연히 시행한 일반혈액검사에서 혈소판감소증으로 본원에 내원하게 되었다. 혈소판감소증 외에 본원에 내원하여 시행한 말초혈액도말검사에서 분절적혈구가 관찰되고, LD가 상승하여 TTP를 의심하게 되었다.

TTP는 선천적인 유전적 결함으로 발생하거나

원인을 알 수 없는 경우 또는 다른 질환과 동반되어 이차적으로 발생한다[7]. 유전적인 경우는 Upshaw-schulman 증후군으로 알려져 있으며, ADAMTS13 유전자의 돌연변이로 발생하고 현재까지 약 50개 이상의 돌연변이가 보고되었다[8]. 이 환자들의 50% 이상에서 어린 나이에 질환이 발생하며 경미한 감염증에도 치명적인 증상으로 발현되는 것으로 보고되어 있다[7]. 원인을 알 수 없는 대부분의 특발성 TTP는 ADAMTS13 항체로 발생하는데 보통 51~93%에서 존재하고, 심한 경우엔 ADAMTS13의 활성도가 5% 미만으로 보고되었다[2]. 동반질환으로 발생하는 이차적인 경우는 종양, 장기이식, 항암치료, 감염에 의해 발생하며 관련된 약물로는 cyclosporine, quinine, ticlopidine과 clopidogrel이 있으며, 이런 경우의 원인은 아직 밝혀지지 않았다[7]. 국내에서의 단일병원에서 9년 동안의 후향적인 연구결과에 의하면 36%에서 동반 질환이 확인된 것으로 보고되었다[8]. 이차적인 원인이 있는 경우는 기저 질환이나 상황을 치료하는 것도 치료 목표가 되기 때문에 이를 구분하는 것

Fig. 1. Laboratory findings during plasma exchange and after discharge.

도 중요하다[2]. 본 증례는 ADAMTS13 유전자 검사는 시행하지 못했지만 유전질환으로 의심할 만한 소견과 동반질환으로 볼 만한 병력은 없었고, ADAMTS13 활성의 감소와 억제인자가 관찰되어 특발성으로 발생한 것으로 생각되었다.

TTP의 확진, 용혈성요독증후군(hemolytic uremic syndrome, HUS)와의 감별 진단과 면역억제제인 rituximab의 사용을 결정하기 위해서는 ADAMTS13에 대한 검사의 필요성이 증가하고 있다[1]. 최근엔 FRET-VWF73로 ADAMTS-13활성을 측정하는 것으로 TTP에서 혈장 ADAMTS-13상태를 가장 근접하게 반영하는 것으로 보고되었다[9]. 진단을 위한 혈장 ADAMTS13 활성의 컷오프농도는 검사법의 민감도와 특이도에 따라 다르지만, 활성도가 5~10% 이하이고, 자가항체가 나오면 특발성인 TTP로 진단할 수 있다[1,10]. ADAMTS13 활성 측정을 위한 상업화된 FRET-VWF73검사방법이 비교적 민감하고 다른 검사방법보다 우수하기는 하지만, 진단과 치료에 적절하게 이용되기 위해서는 좀 더 쉽고 생리학적 특성을 반영한 검사방법이 필요하다. 한편, ADAMTS13 활성 저하가 TTP 진단에 중요하지만, 신생아, 임신 2기와 3기, 간경화, 요독증, 급성 또는 만성 염증, 수술 후 등에서도 ADAMTS13 농도가 심하게 감소되어 ADAMTS13 농도만으로 TTP를 진단할 수 없으며 다른 임상 증상에 대한 검토도 필요하다[11]. ADAMTS13 활성이 낮은 환자에서 좀 더 재발률이 높으며, 특발성일지라도 ADAMTS13 활성이 10% 이하일 경우 재발하기 쉽다고 하였다. 최근의 보고에서는 혈액의 C3와 soluble C5b-9복합체가 증가된 경우 나쁜 예후와 연관된 것으로 되어 보고되었다[12]. 본 증례에서도 ADAMTS13 활성 검사는 검사의 접근성이나 검사보고시간 등을 고려하여 초기엔 검사하지 않았지만, 증상이 다시 악화된 이후에 외부기관에 검사를 의뢰하였다.

ADAMTS13 활성은 5% 미만이었으며, ADAMTS13 억제인자가 발견되어 후향적으로나마 특발성 TTP를 확진할 수 있었다. 다만, 외부의뢰검사로 결과 보고시간이 어쩔 수 없이 지연될 수 있다고 하더라도 환자가 퇴원하고 한 달 이후에 결과보고를 받았기 때문에 ADAMTS13 검사결과를 TTP의 진단이나 치료 방침의 결정 시점에는 사용하지 못하고, 후향적으로 환자의 임상 상황을 유추해볼 수 있는 정도였다. 악화되거나 재발 가능성이 높은 TTP의 진단, 치료와 예후의 결정 등을 위해서는 임상적인 유용성도 고려한 ADAMTS13 검사의 도입이 필요할 것으로 생각된다.

1980년대까지는 TTP는 매우 치명적인 질환으로 혈장교환술 이전의 사망률은 85~95%였으나, 현재는 10~20%로 떨어졌으며[6] 혈장교환술, 혈장수혈 또는 혈소판억제제의 사용으로 장기 생존률도 90%까지 향상되었다[1,2]. TTP환자의 30~40%는 완전 관해 후에 약 10년 안에 재발할 수도 있으며[13] 그런 경우에도 혈장교환술을 가능한 빨리 수행하는 게 필요하다. 혈장교환술은 매일 1~1.5배의 혈장량을 혈장 또는 동결상청액(cryosupernatant)으로 치환하여 혈소판을 150,000/ μ L 이상으로 유지하고 LD를 정상화하며 신경학적 이상이 있었다면 이를 정상화하는 것이다[1,2]. 치료 목표가 달성된 경우, 혈장교환술의 종료 시점이나 방법에 대한 전향적인 연구의 보고는 없으나, 천천히 중지하는 것이 더 많이 사용된다고 되어 있다[5]. 본 증례에서도 혈소판은 정상 범위로 회복되고 LD가 정상범위보다 높긴 했지만 처음 증상 발현 때보다는 감소하여 혈장교환술을 종료하였으나 혈소판감소증 등의 악화로 추가적인 혈장교환술과 부신피질호르몬 치료를 시행하였다. 이는 혈소판과 LD의 검사 결과가 처음에 비하여 호전되었을지라도 ADAMTS13 활성이 여전히 감소되고 억제인자가 충분히 제거되지 못한

상태에서 혈장교환술을 종료하여 증상이 다시 발생하였을 가능성도 완전히 배제할 수 없었던 것으로 생각된다. 대부분의 TTP는 혈장교환술로 잘 치료가 되지만, ADAMTS13 관련 검사가 원활하지 않은 현재로서는 혈소판과 LD의 정상화 외에도 치료의 종료 시점과 방법에 대한 좀 더 신중하게 검토하여 치료 종료시점과 방법을 결정해야 할 것으로 생각된다.

혈장교환술 외에 TTP에 대한 치료법으로 corticosteroids, cyclosporine, cyclophosphamide와 rituximab이 사용되고 있다[2]. 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, CD20 단클론항체인 rituximab은 ADAMTS13 활성이 10% 이하일 경우나 재발 또는 치료에 반응하지 않는 TTP에서 사용이 증가하고 있다[13,14]. ADAMTS13 활성이 10% 이하일 경우엔 재발의 빈도가 높고 약 1/3의 환자에서 수개월에서 수년 사이에 재발이 발생할 수 있다고 보고되어 있다. 일반적으로 1년 이내의 재발 빈도가 높은 것으로 보고되어 있으나 평균 62±8.5개월 이후에 재발되었다는 후향적인 보고도 있다[13,14]. 본 증례에서는 혈소판감소증이 다시 발생하고 혈장교환술을 재시행하는 도중에 환자가 가슴 통증과 빈맥을 호소하여 혈장교환술은 중단하였고, 부신피질호르몬으로 치료를 변경하였다. 퇴원 이후에 보고된 ADAMTS13 활성 결과를 참고하여 치료에 대한 반응이 없을 경우엔 rituximab의 사용도 고려하였으나 혈소판감소증 등이 다시 관찰되지 않아 부신피질호르몬 치료를 유지하였다. 이후, 3년의 추적관찰기간 동안 재발은 발생하지 않았다.

저자들은 ADAMTS13 활성이 감소되고, ADAMTS13 항체가 존재하는 TTP 환자에서 1차 혈장교환술 치료 이후에 다시 증상이 발생하였으나 재치료를 하여 호전된 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

혈전혈소판감소자색반병(Thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)은 드문 질환이나 적절한 시간내 치료하지 않으면 90% 이상의 치사율을 가진 질환이다. 선천적, 특발성 또는 이차적인 질환에 의해 발생하며, 특발성 TTP는 von Willebrand factor 분해 효소인 ADAMTS13의 결핍 또는 ADAMTS13의 억제인자와 주로 연관되어 있다. TTP의 장기생존률은 혈장교환술의 도입으로 증가하였고 치료의 목표도 설정되어 있다. 그러나 종료시점과 방법에 대해서는 환자의 임상 상황을 고려하여 신중히 결정하여야 한다. 본 증례는 ADAMTS13 활성이 감소되고, ADAMTS13 억제인자가 존재하는 33세의 남자환자에서 증상의 호전으로 인한 혈장교환술의 조기 종료로 치료 후에 다시 증상이 발생하였으나 추가적인 혈장교환술과 부신피질호르몬 치료로 호전된 TTP 증례이다. 이에 저자들은 본 증례와 함께 TTP에서 혈장교환술의 시행에 대하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 하였다.

References

1. Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2015;66:211-25
2. McPherson RA, Pincus MR. Transfusion medicine. In: Henry JB, ed. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 23th ed. St. Louis: Elsevier, 2016:774-5
3. Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. *J Clin Apher* 2014;29:148-67

4. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the seventh special issue. *J Clin Apher* 2016;31:149-62
5. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, Blanchette VS, Kelton JG, Nair RC, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393-7
6. Caramazza D, Quintini G, Abbene I, Malato A, Saccullo G, Lo Coco L, et al. Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* 2010;50:2753-60
7. Zheng XL, Sadler JE. Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol* 2008;3: 249-77
8. Shin KH, Lee HJ, Kim SY, Chang CL, Park KH, Lee EY, et al. Plasma exchange for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS) in Pusan National University Hospital (2003-2011). *Korean J Blood Transfus* 2012;23:48-57
9. Mancini I, Valsecchi C, Lotta LA, Deforche L, Pontiggia S, Bajetta M, et al. FRETTS-VWF73 rather than CBA assay reflects ADAMTS13 proteolytic activity in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura patients. *Thromb Haemost* 2014;112:297-303
10. Bianchi V, Robles R, Alberio L, Furlan M, Lämmle B. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2002;100:710-3
11. Zheng XL. ADAMTS13 testing: why bother? *Blood* 2010;115:1475-6
12. Wu TC, Yang S, Haven S, Holers VM, Lundberg AS, Wu H, et al. Complement activation and mortality during an acute episode of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2013;11:1925-7
13. Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, Lämmle B, George JN. Survival and relapse in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010;115:1500-11
14. Goyal J, Adamski J, Lima JL, Marques MB. Relapses of thrombotic thrombocytopenic purpura after treatment with rituximab. *J Clin Apher* 2013;28:390-4