

식도정맥류 출혈과 다발성 혈전증으로 발견된 본태성 혈소판 증다증 1예

윤소연 · 최준혁 · 강선미 · 조정남 · 배성화 · 류현모
대구가톨릭대학교 의과대학 혈액종양학교실

A Case of Essential Thrombocythemia Presenting as Esophageal Varix Bleeding and Multiple Thrombosis

So Yeon Yoon, Jun Hyeok Choi, Sun Mi Kang,
Jung Nam Cho, Sung Hwa Bae, Hun Mo Ryoo

*Division of Hemato-oncology, Department of Internal medicine, School of Medicine,
Catholic University of Daegu, Republic of Korea*

—Abstract—

Essential thrombocythemia (ET), a subcategory of chronic myeloproliferative disorder, is characterized by absolute thrombocytosis due to excessive clonal proliferation of platelets, hyperaggregability of platelets, and increased incidence of thrombosis and hemorrhage. We consider a diagnosis of ET when an unexplained and persistent thrombocytosis is observed.

It is difficult to consider ET first when we meet a patient with esophageal varix bleeding or unusual multiple thromboses like mesenteric vein, splenic vein, and portal vein. This article reports a patient who presented initially with esophageal varix bleeding and unusual multiple thromboses, thereafter, she was diagnosed with ET after testing positive for the Janus Tyrosine Kinase 2 (JAK2) V617F mutation. In conclusion, in patients with varix bleeding and unusual multiple thromboses, myeloproliferative disorders like essential thrombocythemia should be considered as a potential cause and testing for the JAK2 mutation is warranted.

Key Words : Essential thrombocythemia, Esophageal varix, Thrombosis, JAK2

서 론

본태성 혈소판 증다증은 골수 증식성 질환의 하나로 일차적으로 거대핵세포 계열이 증가하는 병이다. 말초혈액에서 지속적인 혈소판 증가와 골수에서 큰성숙거대핵세포가 증가하는 것이 특징이며 임상적으로는 무통성 질환으로 장기간 증상이 없어 진단에 어려움이 있다.¹ 따라서 대부분의 본태성 혈소판 증다증은 우연히 발견된 혈소판 과증식으로 진단되는 경우가 대부분이며 가끔 혈전증과 혈소판 기능부전에 의한 출혈이 종종 병발되어 이와 같은 증상²들이 본태성 혈소판 증다증을 진단하는 데 도움이 되기도 한다. 그러나 정맥류 출혈로 내원한 환자에서 흔히 앓은 부위의 다발성 혈전증이 발견되었을 때 본태성 혈소판 증다증과 같은 골수 증식성 질환을 염두에 두고 진단하기는 쉽지 않다.

저자들은 식도 정맥류 출혈로 내원한 환자에서 다른 원인 없이 흔히 앓은 부위의 다발성 혈전증을 동반한 본태성 혈소판 증다증으로 진단되어 수산화요소 (hydroxyurea)로 치료하고 경과를 관찰 중인 환자 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

63세 여자환자가 1개월 전부터 간헐적으로 지속된 흑색변으로 내원하였다. 환자는 5년 전 흉통으로 타병원에 입원하여 관상동맥 조영술을 시행하여 좌선행지 급성 폐색으로 인한 심근경색으로 진단받고 스텐트 삽입술을 시행하였으며 아스피린을 복용하고 있었다. 당시 시행한 혈액검사상 백혈구 8,400/mm³, 혈색소 12.1

g/dL, 혈소판 450,000/mm³이었다. 환자는 이후 특별한 병력 없이 지내왔으나 1개월 전부터 간헐적 흑색변과 어지럼증이 발생하였다. 타 병원에 내원하여 빈혈로 진단받고 아스피린 중단 후 내원 2주일 전과 내원 1주일 전 두 차례 수혈을 받았으며 이후에도 2~3일에 한 번씩 흑색변을 보았다. 환자는 가족력상 특이 병력은 발견되지 않았으며 흡연력과 음주력은 없었다.

내원 당시 활력 징후상 혈압은 129/75 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡수 12회/분, 체온은 36.8°C였고, 의식은 명료하였다. 환자는 급성 병색을 보였으며 부종은 보이지 않았고 복부 촉진상 3황지 정도 비장이 촉진되어 비종대가 의심되었으며 압통이나 반발통은 없었고 복부 청진상 장음은 정상소견이었다.

말초혈액 검사에서 혈색소 9.9g/dL, 적혈구 용적률 30.8%, 백혈구 17,400/mm³, 혈소판 616,000/mm³였고, AST 34 IU/L, ALT 34 IU/L, T-bil 0.3 mg/dL, HBs Ag 음성, anti-HCV Ab 음성이었고 기타 간기능 이상소견은 없었다. 혈액응고 검사상 PT/aPTT time은 정상이었으며 혈청 ferritin 7 ng/ml로 감소되어 있고, 말초혈

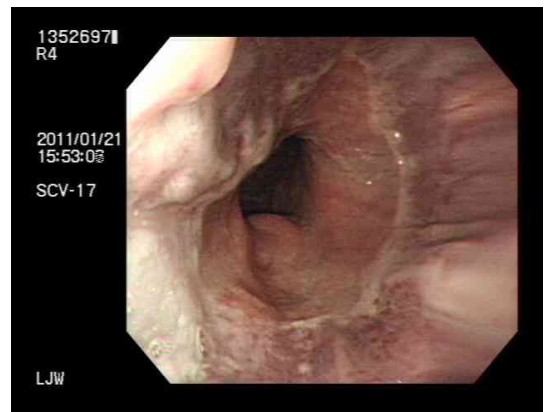


Fig. 1. Esophagogastroduodenoscopy shows grade III protruding bluish vessels with red sign.

액 도말검사상 저구성 저색소성 빈혈 소견을 보였다. Erythropoietin level은 13 mU/mL로 정상이었으며, CD 55, CD 59 검사결과는 정상이었다.

위장관 출혈을 감별하기 위해 시행한 상부

위장관 내시경 검사상 grade 3의 식도정맥류가 발견되었으며 red sign이 있어 식도정맥류 출혈이 있었을 것으로 추정되어 (Fig. 1) 내시경적 식도 정맥류 결찰술을 시행하였다. 대장 내시경 검사상 특이소견은 발견되지 않았다.

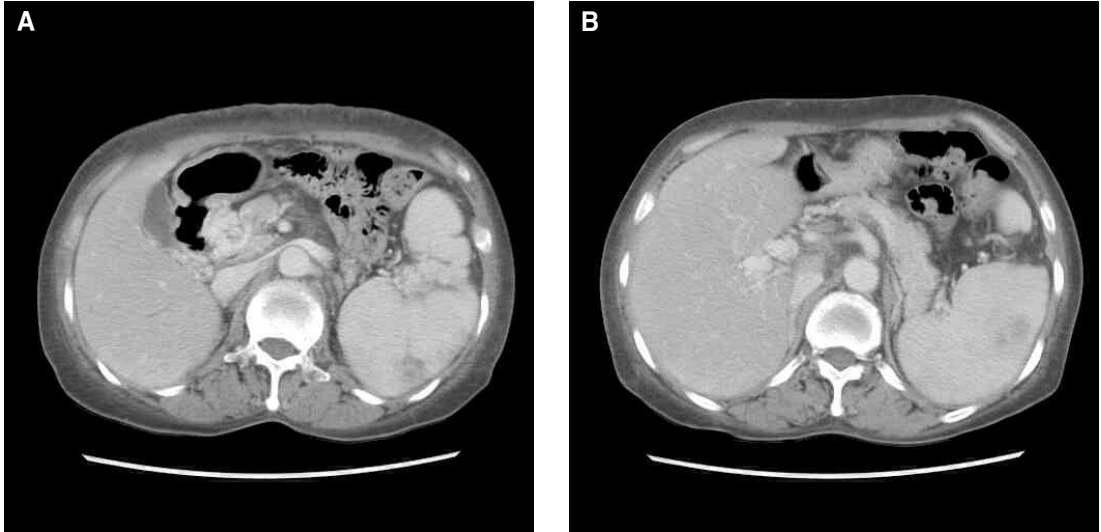


Fig. 2. Abdominal CT scans show a splenomegaly with multifocal infarction (A) and a cavernous transformation of the portal vein and proximal SMV (B).

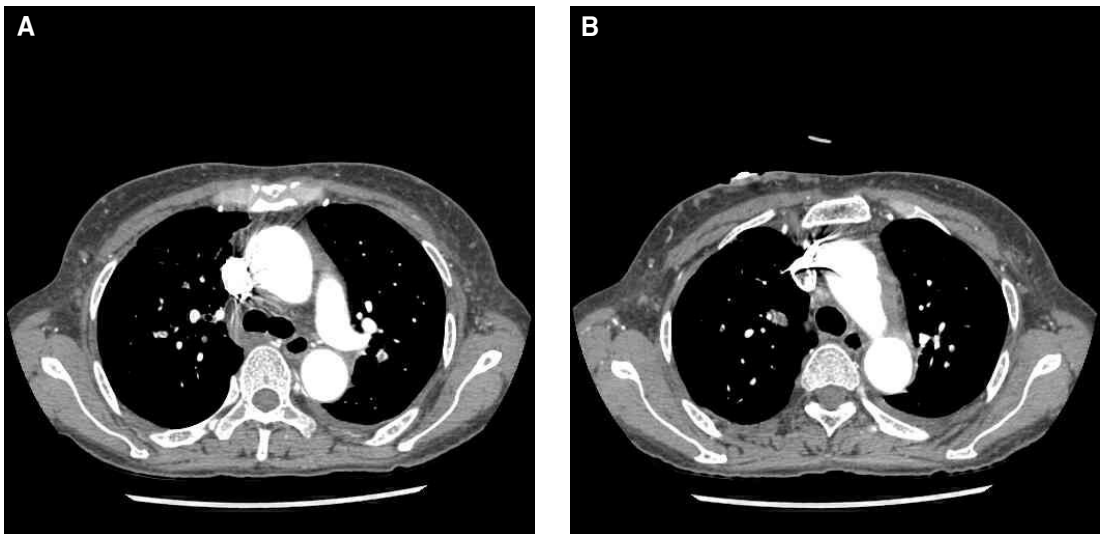


Fig. 3. Dynamic chest CT show LUL segmental pulmonary artery filling defects (A) and RUL segmental pulmonary artery filling defects (B).

식도정맥류의 원인을 찾기 위해 시행한 복부 전산화 단층 촬영에서 경색을 동반한 비장비대의 소견이 (Fig. 2A) 보였으며 간문맥과 상부 장간막정맥 혈전증이 발견되었으며 심한 해면상 변형을 동반하였다 (Fig. 2B). 흉부 전산화 단층촬영상 양측 상엽 폐동맥 분지에 혈전증이 보였으며 (Fig. 3A, 3B) 좌상엽, 우하엽에 폐색전증으로 인한 폐경색 소견이 보였다.

다발성 혈전의 원인을 찾기 위해 시행한 protein C level, protein S activity, lupus anticoagulant, factor V, VIII level은 정상이었다. 입원 후에도 환자의 혈소판이 600,000/mm³ 이상으로 지속되어 혈소판 증다증 감별을 위해 시행한 Janus Tyrosine Kinase 2 (JAK2) V617F 돌연변이 검사에서 양성으로 판정되었으며 골수 천자 검사에서도 과세포성 증식을 보이며 거핵세포가 증가되어 있어 본태성 혈소판 증다증에 합당한 소견을 보였다. 염색체 검사는 정상이었으며 Chronic myeloid leukemia Polymerase Chain Reaction (CML PCR) major/minor 검사는 음성이었다.

환자는 이전의 심질환으로 아그릴린 (anagrelide)이 아닌 수산화요소 (hydroxyuria) 500 mg, wafarin 2 mg을 경구복용하며 외래에서 경과 관찰중으로 최근 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 13.1 g/dL, 적혈구 용적률 41.0%, 백혈구 9,600/mm³, 혈소판 276,000/mm³으로 정상 소견을 보였으며 혈전증으로 인한 다른 합병증은 보이지 않는 상태이다.

고 찰

본태성 혈소판 증다증에서 임상적으로 중요한 합병증의 발현은 주로 혈소판의 증대에 기

인하며, 2010 British Committee for Standards in Hematology (BCSH) 진단기준에 의하면 혈소판 수가 4.5×10⁵/mm³ 이상이고, 반응성 혈소판 증가증을 일으키는 다른 원인들이 없으며 Janus Tyrosine Kinase 2 (JAK2), Myeloproliferative leukemia (MPL) 양성 반응을 보이는 경우에 본태성 혈소판 증다증으로 진단하게 된다.³ 본 증례에서는 반응성 혈소판 증가증을 일으킬 수 있는 감염이나 염증성 질환, 수술이나 조직손상, 악성종양, 철 결핍성 빈혈, 용혈성 빈혈, 급성실혈, 비장절제, 항암치료 후, 신부전 및 신증후군과 같은 신질환 등이 없는 상태이고 Janus Tyrosine Kinase 2 (JAK2) V617F 돌연변이 양성으로 본태성 혈소판 증다증으로 진단할 수 있었다.

야누스 티로신키나제 2 (Janus Tyrosine Kinase 2, JAK2) V617F 유전자 변이는 2005년에 골수증식질환의 증식에 관여하는 유전자 변이로 처음 보고되었으며⁴⁵ 본태성 혈소판 증다증 환자의 50% 이상, 진성다혈구증에서는 78%에서 양성 반응을 보이는 것으로 확인되었다.⁶

본 증례는 5년 전 동맥경화증을 동반하지 않은 심근경색이 발생하였으며, 최근 식도정맥류 출혈과 흔치 않은 부위의 다발성 혈전증으로 내원하여 본태성 혈소판 증다증을 진단받는데에 의미가 있다. 본 증례의 환자는 2005년 심근경색으로 내원 당시에는 2002년 World Health Organization (WHO), Polycythemia Vera Study Group (PVSG) 진단기준 (혈소판 6.0×10⁵/mm³)으로 본태성 혈소판 증다증의 진단기준에 부합하지 않았으나 현재 사용되고 있는 2008년 WHO, 2010년 BCSH 진단기준으로는 혈소판수 4.5×10⁵/mm³ 이상으로 혈소판 증다증에 해당된다.

본태성 혈소판 증다증 환자의 약 1/4에서 혈

전성 또는 출혈성 합병증으로 급성 뇌혈관 질환, 일과성 허혈성 뇌질환, 코피, 피부의 출혈 반, 위장관 출혈, 심근경색증, 협심증, 내장혈관 혈전증 (e.g. Budd-Chiari syndrome), 심부정맥 혈전증, 말초 소동맥의 미세혈관 허혈성 손상 등이 초래된다.⁷ 혈전증과 본태성 혈소판 증다증을 비롯한 골수 증식성 질환 사이의 연관성은 여러 연구에서 입증되고 있다. Gangat가 시행한 연구에 따르면 460명의 본태성 혈소판 증다증 환자 중 4%에서 복부 정맥 혈전증이 발견되었다고 보고하였다.⁸ 따라서 본태성 혈소판 증다증 환자가 갑작스러운 복통이나 원인 모를 출혈이 발생할 때 식도정맥류 출혈이나 위장간막 혈전증을 배제하기 위한 검사를 시행하는 것이 일반적이다. 그러나 이와 반대로 갑작스러운 복통이나 원인 모를 위장관 출혈, 반복적인 혈전증이 발생하는 경우에도 본태성 혈소판 증다증을 비롯한 골수 증식성 질환을 배제하기 위한 검사가 필요하다는 것을 본 증례를 통해 확인할 수 있었다.

1997년부터 2006년까지 네팔에서 시행한 연구에서는, 99명의 위장간막정맥 혈전증 환자 중 17명에서 JAK2 V617F 돌연변이가 발견되었으며 17명 중에서 이미 만성 골수 증식성 질환을 진단받은 경우는 7명이었고, 나머지 10명을 41개월 동안 추적 관찰한 결과 3명이 추적 관찰기간 동안에 만성 골수 증식성 질환을 진단 받았다고 보고하였다.⁹ 골수 증식성 질환이 없으나 JAK2 V617F 돌연변이 양성이며 장간막정맥 또는 뇌혈관의 혈전증이 발생한 환자를 추적 관찰한 경우 30%의 환자에서 결국 골수 증식성 질환이 발생하였다는 연구 결과도 있다.^{10,11} 또한 본태성 응고장애의 원인에 대한 조사가 필요한 경우는 45세 이전에 발생한 정

맥 혈전색전증, 혈전색전증이 반복적인 경우, 혈전증이 장간막정맥이나 대뇌정맥과 같은 흔하지 않은 부위에 발생했을 때, 정맥 혈전증의 가족력이 있는 경우, 반복적인 유산의 기왕력이 있는 경우라고 보고하였다.¹²

본 증례의 환자에서는 장간막정맥, 간문맥과 비장정맥에도 반복적인 혈전증이 존재하여 응고장애가 있을 것으로 판단되었으나 이로 인한 증상은 식도정맥류 출혈 이전에는 없었으며 그 원인은 본태성 혈소판 증다증으로 인한 것으로 확인되었다. 이처럼 장간막정맥 혈전과 간문맥 혈전, 비장정맥 혈전은 발생 초기에는 무증상이며 간문맥 고혈압으로 인한 식도 정맥류의 출혈로 발견되거나 비장정맥 혈전으로 인한 비장허혈로 발견되는 경우가 많이 보고되고 있다.^{13,14} 이러한 경우 복통, 설사, 오심과 구토 등의 비특이적인 증상이 발현되므로 비특이적인 복부 증상을 호소하거나 뚜렷한 원인 없이 정맥류 출혈을 보이는 환자에서 다발성 혈전이 존재하는지 확인이 필요하며 반복적인 혈전이 발생하거나 흔치 않은 부위의 혈전증이 발생한 경우 본태성 혈소판 증다증을 비롯한 골수 증식성 질환 유무를 배제하는 것이 필요하다.

따라서 원인 불명의 위장관 출혈 및 흔치 않은 부위의 혈전증이 있는 경우에는 혈소판의 증가가 관찰되지 않더라도 JAK2 V617F 유전자 변이검사 등을 시행하여 골수 증식성 질환을 배제하는 것이 진단에 도움이 될 것이다.

참 고 문 헌

1. Bain BJ, Clark DM. Bone marrow pathology. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 2001.
2. Watson KV, Key N. Vascular complications

- of essential thrombocythaemia: a link to cardiovascular risk factors. *Br J Haematol* 1993;83:198-203.
3. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood* 2011;117:1472-82.
 4. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434:1144-8.
 5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
 6. Ahn JY, Yoo SJ, Bang SM, Park PW, Seo YH, Shin DB, et al. JAK2 V617F mutation in Korean patients with essential thrombocythemia. *Korean J Lab Med* 2007;27:77-82. Korean.
 7. Goldman L, Bennett JC. *Cecil Textbook of Medicine*, 20th ed. Philadelphia: Saunders; 1996.
 8. Gangat N, Wolanskyj AP, Tefferi A. Abdominal vein thrombosis in essential thrombocythemia: prevalence, clinical correlates, and prognostic implications. *Eur J Haematol* 2006;77:327-33.
 9. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia GL, Scenna G, Grandone E, Guardascione MA, et al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007;5:55-61.
 10. Regina S, Herault O, D'Alteroche L, Binet C, Gruel Y. JAK2 V617F is specifically associated with idiopathic splanchnic vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007;5:859-61.
 11. de Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost* 2007;5:708-14.
 12. Guidelines on the investigation and management of thrombophilia. The British Committee for Standards in Haematology. *J Clin Pathol* 1990; 43:703-9.
 13. Valla D, Casadevall N, Huisse MG, Tulliez M, Grange JD, Muller O, et al. Etiology of portal vein thrombosis in adults. A prospective evaluation of primary myeloproliferative disorders. *Gastroenterology*. 1988;94:1063-9.
 14. Carvajal S, Zapata R, Bertin P, Miquel JF. Portal vein thrombosis associated with essential thrombocytosis. Clinical cases and review of the literature. *Rev Med Chil* 1996;124:353-8.