

Korean J Anesthesiol 2009 Oct; 57(4): 507-10
DOI: 10.4097/kjae.2009.57.4.507

□ Case Report □

혈소판 수혈에 내성을 보인 글란츠만씨 혈소판무력증을 가진 환자의 정형외과 수술 시 전신마취 경험

— 증례보고 —

국민건강보험공단 일산병원 마취통증의학과, *연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, 마취통증의학연구소,
†한림대학교 의과대학 강남성심병원 마취통증의학과

박 정 복 · 신 양 식* · 김 수 환†

Anesthetic experience for orthopedic surgery on a patient with Glanzmann's thrombasthenia refractory to platelet transfusion

— A case report —

Jung-Bok Park, Yang-Sik Shin*, and Soo Hwan Kim†

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Ilsan,

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Anesthesia and Pain Research Institute,

Yonsei University College of Medicine, †Department of Anesthesiology and Pain Medicine,

Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Glanzmann's thrombasthenia is an autosomal recessive bleeding disorder caused by qualitative or quantitative abnormalities of the platelet glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), which can lead to excessive bleeding. Glanzmann thrombasthenia is associated with clinical variability, with some patients only having minimal bruising and others having frequent, severe and potentially fatal hemorrhages. Platelet transfusions, which used to be the standard treatment, may lead to the development of antibodies to HLA and/or GPIIb/IIIa, thereby rendering future transfusions ineffective. Glanzmann's thrombasthenia can be a severe hemorrhagic disease; however, the prognosis is excellent with careful supportive care. In this case, administering allogenic plateletpheresis to patients with Glanzmann's thrombasthenia who were refractory to platelet transfusions was found to be successful during bone surgeries. (*Korean J Anesthesiol* 2009; 57: 507~10)

Key Words: General anesthesia, Glanzmann's thrombasthenia, Platelet transfusion.

글란츠만씨 혈소판무력증(Glanzmann's thrombasthenia)은 혈소판 수는 정상이지만 응집기능에 이상을 보이는 희귀한 유전 질환이다[1]. 이 질환을 가진 환자의 혈소판은 ADP,

에피네프린, 콜라젠, 트롬빈 등과 같은 생리적 혈소판응집 촉진인자에 전혀 반응을 하지 않으며, 혈소판 섬유소원은 매우 감소되어 있다. 또한 혈소판 응집을 일으키는 혈소판 표면의 당단백질 GPIIb와 GPIIIa가 결핍되거나, 변이를 있어 혈소판 응집기능 장애를 일으킨다[2]. 이 질환의 환자에서 혈소판 수치와 PT, aPTT에 대한 검사는 일반적으로 정상소견을 보이므로 출혈경향 및 과거력에 대한 문진이 중요하다.

저자들은 글란츠만씨 혈소판 무력증을 진단받고 과거 여러 차례 혈소판 수혈을 받아 농축 혈소판 수혈 후에도 출혈시간이 호전되지 않는 환자에게 한 명의 공여자에게 성분채집한 혈소판을 투여한 후 성공적인 수술 및 전신 마취를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

Received: December 31, 2008.

Revised: 1st, January 19, 2009; 2nd, February 19, 2009.

Accepted: May 19, 2009.

Corresponding author: Soo Hwan Kim, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 948-1, Daerim 1-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea. Tel: 82-2-829-5230, Fax: 82-2-845-1571, E-mail: anekim@hallym.or.kr

Copyright © Korean Society of Anesthesiologists, 2009

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례

환자는 나이 13세, 몸무게 50 kg, 키 165 cm인 남아로 경골과 거골에 위치한 골낭포를 제거하기 위해 입원하였다. 환아는 생후 9개월부터 멍이 쉽게 생겨 혈소판 기능장애가 의심되었다. 2세 때 잦은 객혈, 혈변과 비출혈을 주소로 치료받던 중, 출혈로 인한 저혈량성 쇼크가 발생하였다. 당시 농축적혈구 2unit, 농축혈소판 10 unit을 수혈 받고 출혈이 멈추고 안정되었다. 이후 혈소판 응집검사상 Ristocetin에 45%의 반응만을 보임으로써 글란츠만씨 혈소판무력증으로 확진되었다.

환아는 4세경 창문에서 떨어져 경막외출혈과 경막하출혈이 발생하여 수술을 받았고, 이때 대량 출혈이 발생하여 농축적혈구 1 unit, 농축혈소판 3 unit을 수혈 받았으며, 그 후 두개골 재건수술을 위하여 농축혈소판 6 unit을 수혈 받은 후, 수술을 성공적으로 마쳤다. 10세 때에는 탁구대에 배를 부딪히면서 생긴 위장관 출혈로 입원하여 농축혈소판 16 unit 이상, 농축적혈구 6 unit을 수혈 받았다. 이외에도 충치 치료 시 6 unit 이상, 사시 수술 시 6 unit 이상의 농축혈소판을 수혈 받은 과거력이 있으나, 일부 수혈 병력은 기록 미비로 누락되었다. 기록이 확실한 것만으로도 농축혈소판은 47 unit 이상, 농축적혈구는 9 unit 이상 수혈 받은 것으로 추정된다.

세브란스병원에서 수술 전 시행한 일반혈액검사상 혈소판은 271,000/ μ l, 혈색소는 14.7 g/dl, 헤마토크릿은 43.4%였으며 혈액응고 검사상 PT 12초, aPTT 34.2초로 정상소견이었다. 하지만 혈소판 기능검사상 에피네프린에서 300초 이상, ADP에서 216초, 혈소판 응집 검사상 ADP, 콜라젠, 에피네프린과의 반응이 감소되어 있었고, Ristocetin에 일차반응은 하였으나 이차반응은 심하게 감소되어 글란츠만씨 혈소판무력증 환자임을 재확인하였다. Ivy method로 측정된 출혈시간의 정상 수치는 2-7분인데 환아는 13분 이상으로 지연되었다. 그 외 간기능검사, 신장기능검사, 심전도와 흉부 방사선 검사에서는 특이한 소견은 없었다.

수술 전, 출혈시간 지연을 교정하기 위해 농축혈소판 6 unit 수혈 하였으나 4시간 이후에도 출혈시간이 15분 이상으로 교정되지 않았다. 이에 공여자 사전 검사에서 platelet associated IgG (direct) 및 항혈소판 항체 검사에서 음성으로 나온 공여자에게서 혈소판 성분채집술을 실시하였고, 수술 하루 전날과 수술 당일 투여하기로 계획하였다.

환아는 마취 전 투약 없이 수술실에 입실하였고 심전도, 비침습적 혈압계, 맥박산소측정기를 부착하였다. 혈압계는 직접적인 압력을 줄이기 위해 탈의하지 않은 상태에서 감았다. 측정된 혈압은 132/54 mmHg, 심박수는 분당 102회,

맥박산소포화도는 99%였다. 100% 산소를 흡입시키면서 fentanyl 100 μ g을 투여하였고 2분 후 propofol 100 mg을 정주하였다. 의식소실을 확인하고 rocuronium 50 mg을 정주하였으며 100% 산소와 sevoflurane 3 vol%로 용수환기를 하였다. 손상이 발생하지 않도록 후두마스크를 조심스럽게 삽입하고 산소와 공기를 각각 1 L/min, sevoflurane은 2-3 vol%를 유지하였다. 수술 중에 혈압은 95-83 mmHg/50-36 mmHg, 맥박산소포화도는 99-100%, 맥박수는 분당 64-69회였으며, 수술부위인 오른쪽 다리에 280 mmHg 압력으로 공기압 지혈대를 적용하였다. 수술은 3 cm의 절개를 통하여 늑어냄술과 흡인술을 실시하였다. 마취시간 75분, 수술시간 30분 동안 출혈은 거의 없었으며, 회복실에서 여과된 성분채집혈소판을 수혈하였다. 수혈 후 특별한 문제가 발생되지 않아 일반 병실로 이동하였다. 환아는 골수 이식을 위한 검사를 진행하였으며, 술 후 2일까지 출혈 소견 등 다른 합병증이 발생하지 않아 퇴원하였다.

고찰

혈소판무력증은 혈소판 수와 형태는 정상이지만 ADP 등의 생리적 혈소판응집 촉진인자에 반응하여 응집이 일어나지 않으며, 혈형퇴축이 일어나지 않아 출혈시간이 연장되는 희귀한 열성 유전질환이다[1]. 이 질환은 유전자의 결함에 의해 혈소판응집에 중요한 역할을 하는 GPIIb/IIIa 복합체가 생성되지 않거나 부족하여 혈소판 기능장애를 보인다[2]. GPIIb/IIIa는 복합체를 이루어 혈소판 알파과립으로 섬유소원을 흡착하는 역할을 함으로써 혈소판 응집을 일으키는데, 혈소판 무력증환자는 GPIIb/IIIa 복합체가 없어서 응고장애를 일으킨다[2,3]. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전되므로, 근친결혼이 허용되는 지역, 즉 이스라엘, 요르단, 사우디아라비아, 남아프리카 등에서 특히 많이 보고된다[4]. 우리나라에서는 1979년 처음 보고된 이후 15예가 보고되었으나[5], 정확한 발생율은 알려지지 않았다. 그러나 근친결혼이 허용되지 않는 우리나라의 법적 관습적 상황을 고려하면 매우 드물 것으로 추정된다[3,5,6].

임상증상은 매우 다양하게 나타나는데, George JN 등에[7] 따르면 초경 시 월경과다가 가장 많았고 점상출혈, 반상출혈, 비출혈, 잇몸출혈 등의 순서로 발생하며 위장관 출혈이나 혈뇨, 관절내혈증 등은 흔하지 않다. 이중 비출혈은 다량의 출혈로 이어지는 경우가 많고, 잇몸 출혈은 유치의 자발적 탈락에서도 수혈요법을 고려해야 할 정도의 출혈이 발생할 수 있다. 중추신경계에 대한 외상이 있을 때, 과다출혈 위험은 높으나 자연적 출혈의 가능성은 드물다. 혈소판무력증 환자의 임신 시 출혈경향은 없으나 산후 출혈은 매우 흔하며 자연성 산후 출혈도 가능하기 때문에 출산 전

뿐만 아니라 분만 후 일주일까지 혈소판 수혈을 고려해야 한다[1].

혈소판무력증의 진단은 1) 정상적인 혈소판 수와 형태, 2) 비정상적으로 증가된 출혈시간, 3) 점막하 출혈증상, 4) ADP, 콜라젠, 에피네프린, 트롬빈의 자극에 전혀 반응하지 않는 혈소판응집, 5) 혈병퇴축의 감소 또는 소실여부로 할 수 있다. 이외에 GPIIb/GPIIIa를 흐름세포측정(flow cytometry)으로 직접 측정하거나, DNA 염기순서분석(sequencing)으로 점상 돌연변이를 찾아내는 방법도 있지만 일반 검사실에서 시행하기 어렵다[8]. 그러나 GPIIb/GPIIIa를 측정하여 분류하고 염색체 검사를 사전에 실시하는 것은 이 질환의 치료계획을 세우는데 유용하다. 출혈의 빈도와 강도가 GPIIb/GPIIIa 복합체의 남겨진 수와 비례하진 않지만 제 II형과 변형에서는 현재까지 동종면역의 위험이 보고된 적이 없기 때문에 수혈치료 계획을 세우는데 유용할 수 있다[1]. 본 환아는 DNA 염기순서분석은 실시하지 않았으나 동종면역이 발생한 것으로 보아 I형으로 추정된다.

치료의 일반적인 목표는 출혈 예방과 지혈이다. 출혈을 일으킬 수 있는 신체적인 활동을 제한하고 혈소판 기능에 영향을 주는 아스피린이나 비스테로이드 항염증제 등의 약물복용도 금기이다. 일반혈액검사와 출혈시간, 혈소판 응집 검사 등을 정기적으로 검진받아 혈소판의 기능을 평가하는 것이 필요하다. 또한 잦은 출혈로 인한 철결핍성 빈혈과 엽산 결핍성 빈혈을 예방하기 위해 철분제제와 엽산 등을 예방적으로 투여해야 한다. 국소적 출혈은 국소적인 처치를 하지만 출혈이 지속되면 혈소판 수혈을 해야 한다.

혈소판을 자주 투여 받은 환자는 타인의 혈소판의 표면 에 존재하는 여러 당단백질(GPIIb/IIIa)이나 human leukocyte antigens (HLA)에 대한 항체를 가지게 되는 동종면역이 생길 수 있고[1], 이 경우 혈소판 수혈을 하여도 출혈시간의 감소가 일어나지 않으며 혈소판 수혈은 바이러스 전염 위험도 있다[1,9]. 본 증례에서의 환아도 잦은 수혈로 인하여 혈소판에 항체가 존재하고 있는 것으로 판단되었는데, 이는 처음 출혈 시 농축혈소판 3 unit만으로 출혈이 멈췄지만 가장 최근 위장관 출혈 시 농축혈소판 16 unit 수혈을 한 후에야 출혈이 멈춘 과거력과 농축혈소판 투여에도 불구하고 출혈시간이 감소하지 않은 것으로 추정할 수 있다.

성분채집 혈소판은 농축혈소판과 같이 혈소판 감소증 또는 혈소판 기능장애를 가진 환자들의 출혈을 예방하거나 치료하는데 이용되고 있으며, 농축혈소판은 대개 1회에 6-10단위를 수혈하므로 6-10명의 HLA항원을 헌혈자에 노출시키게 되지만 성분채집 혈소판은 1명의 헌혈자로부터 얻은 것이므로 그만큼 HLA 동종면역의 가능성을 줄일 수 있는 장점이 있다. 본 증례의 환자에서는 수술 전 항혈소판 항체검사에서 음성이 나온 1명의 헌혈자에서 성분채집한

혈소판을 수술 전달과 수술 당일 투여하였다.

최근에는 수혈에 저항을 보이거나 동종면역을 가지게 된 환자들에게 재조합 활성화 제 7응고 인자(recombinant activated factor VIIa, rFVIIa, NovoSeven)을 추천하기도 한다. Tengborn 과 Petruson은[10] 글란츠만씨 혈소판무력증으로 심한 비출혈을 보이는 환자에서 rFVIIa를 투여하여 성공적으로 치료한 사례를 처음 보고 하였다. 하지만 아직까지 통일된 용법이 정해져 있지 않았고 혈전색전증 등의 부작용을 일으켰던 증례보고도 있어 소아환자에서는 적극적으로 권장되지 않고 있으므로 사용에 주의를 기울여야 한다[9,11]. 또한 rFVIIa의 단독사용으로 출혈이 멈추지 않았고 혈소판수혈 후에야 출혈이 멈췄던 증례도 있어[9], 단독사용보다는 혈소판수혈과 함께 사용되는 것이 효과적이다. 본 예에서는 과다 출혈이 발생하지 않을 것으로 예상되어 이 약물은 투여는 고려되지 않았다.

요약하면, 글란츠만 환자는 일반적으로 혈소판 수치와 PT, aPTT에 대한 검사는 정상소견을 보이므로 출혈경향 및 과거력에 대한 문진이 중요하다. 또한 일단 출혈이 일어나면 지혈하기 어렵고 대량 출혈로 인해 사망에까지 이를 수 있으므로 술 전에 수혈 과거력 및 혈액검사, 혈소판기능검사, 혈소판응고검사 및 동종면역검사 등을 시행하여야 한다. 그리하여 수술 전 예방적 수혈요법을 포함한 준비와 후시 있을 수 있는 대량수혈에 대비한 준비도 필요하다. 그리고 마취나 수술 과정에서도 불필요한 출혈을 방지하기 위해서 침습성 시술도 최소한으로 이루어져야 한다. 수술이 끝난 후에도 활력증후 및 출혈량을 주의 깊게 살펴 응급상황에 대처할 수 있어야 한다.

REFERENCES

1. Bellucci S, Caen J. Molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev* 2002; 16: 193-202.
2. Nurden AT. Glanzmann thrombasthenia. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 10.
3. Shin KS, Choi YM, Lee DH. One case of Glanzmann's thrombasthenia. *Chungbuk Med J* 1996; 6: 71-9.
4. Seliqsohn U, Rososhansky S. A Glanzmann's thrombasthenia cluster among Iraqi Jews in Israel. *Thromb Haemost* 1984; 52 : 230-1.
5. Doh YJ, Kim MH, Nahm CH, Song KS, Kwon OH, Kim KY. A case of Glanzmann's thrombasthenia diagnosed with flow cytometry and SDS-PAGE analysis of platelet membrane glycoprotein. *Korean J Hematol* 1992; 27: 443-51.
6. Oh KE, Park SH, Kang SH, Yang CH, Kim KY, Song KS. A case of Glanzmann's thrombasthenia diagnosed by SDS-PAGE analysis of platelet membrane glycoprotein. *Korean J Hematol* 1991; 26: 181-8.
7. George JN, Caen JP, Nurden AT. Glanzmann's thrombasthenia:

- the spectrum of clinical disease. *Blood* 1990; 75 : 1383-95.
8. Monte S, Lyons G. Peripartum management of a patient with Glanzmann's thrombasthenia using Thrombelastograph. *Br J Anaesth* 2002; 88: 734-8.
 9. Hennewig U, Laws HJ, Eisert S, Göbel U. Bleeding and surgery in children with Glanzmann thrombasthenia with and without the use of recombinant factor VIIa. *Klin Pädiatr* 2005; 217: 365-70.
 10. Tengborn L, Petruson B. A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa. *Thromb Haemost* 1996; 75: 981-2.
 11. Poon MC. Clinical use of recombinant human activated factor VII (rFVIIa) in the prevention and treatment of bleeding episodes in patients with Glanzmann's thrombasthenia. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 655-64.
-