

소아에서 발생한 전신성 모세혈관 누출 증후군 (Systemic Capillary Leak Syndrome) 1례

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이택영 · 정유미 · 강희경 · 하일수 · 정해일 · 최 용

A Case of Systemic Capillary Leak Syndrome in a Child

Taeg Young Lee, M.D., Yoo Mi Chung, M.D., Hee Gyung Kang, M.D.
Il Soo Ha, M.D., Hae Il Cheong, M.D. and Yong Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Systemic capillary leak syndrome(SCLS) is a rare disorder of unknown etiology, which is characterized by recurrent attacks of hypotension, hemoconcentration, and hypoalbuminemia. Urinary or enteric loss of protein is not demonstrated. It is often associated with monoclonal gammopathy, but does not manifest multiple myeloma. Since Clarkson et al. described the first case in a 34-year-old woman, about 50 cases have been reported in the literature. However, most of the cases were of adult age, and the mean age of onset in the reported cases was 42.6 years. In literature review, we could refer only one pediatric case of SCLC by Foeldvari et al. in 1995. We report another pediatric case of SCLS. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1298-1301)

Key Words : Systemic capillary leak syndrome, Child

서 론

전신성 모세혈관 누출 증후군(systemic capillary leak syndrome, SCLS)은 1960년 Clarkson 등¹⁾이 처음 기술한 매우 드문 질환이다. 이 질환은 단백뇨나 단백 상실성 장병증(protein-losing enteropathy)의 동반 없이 혈청 내 총 단백질과 알부민의 심한 감소, 저혈압, 혈액농축(hemoconcentration)을 보이는 것이 임상적 특징이며, 대다수에서 다발성 골수종의 증거 없이 면역글로블린 G가 우세한 monoclonal gammopathy의 소견이 나타난다. 대개 중년의 성인(보고된 증례의 평균 연령 : 42.6세)에서 보고되었으며 소아에서는 1995년 Ivan Foeldvari 등²⁾이 보고한 한 예가 있을 뿐이다.

접수 : 2002년 5월 23일, 승인 : 2002년 7월 24일
책임저자 : 하일수, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)760-2858 Fax : 02)743-3455
E-mail : ilsooha@snu.ac.kr

저자들은 임상 및 검사 소견으로 SCLS로 진단한 소아 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 이○배, 6세, 여아

주 소 : 내원 당일 시작된 청색증과 소변량 감소

현병력 : 이전에 건강하던 환아로 내원 2년 전 선행하는 위장관 증상 없이 갑자기 소변량 감소와 함께 청색증, 안면과 하지의 부종으로 ○○병원에 입원하였다. 당시 말초혈액검사상 혈색소 18 g/dL, 백혈구 16,200/mm³, 혈소판 333,000/mm³이었고, 동맥혈액가스검사상 pH 7.23, pCO₂ 15.3 mmHg, pO₂ 48.9 mmHg, HCO₃⁻ 6.4 mmol/L였다. 생화학검사상 혈청 총단백 4.4 g/dL, 알부민 2.4 g/dL였고, 요검사에서 단백은 검출되지 않았다. 이후 증상이 호전되어 퇴원하였고 2년

간 별 문제없이 지냈다. 내원 당일 갑자기 구토한 이후에 빈호흡과 함께 입술과 사지에 청색증이 진행하였고 소변량이 줄어 본원응급실을 방문하였다.

가족력 : 환자의 아버지가 위암으로 수술 받은 것 이외에 특이사항은 없다

과거력 : 출생 체중 3.2 kg으로 만삭 질식 분만되었고, 주산기적 문제는 없었다. 발달은 정상적이었고 예방 접종은 권장된 대로 시행하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 혈압은 측정할 수 없었고 맥박수는 분당 162회, 호흡은 분당 42회, 체온은 35.4°C 였으며 말초 산소포화도는 72%였다. 체중은 27 kg (97 백분위수)였다. 환아는 몹시 아파 보였고 자극에 반응이 없었다. 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 없었다. 인후 발적, 편도 비대는 없었으나 구강점막이 몹시 말라 있었다. 경부에 림프절은 촉진되지 않았다. 호흡은 얇고 빨랐으나 흉곽 함몰, 천명음, 나음은 관찰되지 않았다. 복부는 함몰되었고 부드러웠으며 간, 비장, 종괴 등은 촉진되지 않았다. 전신적으로 부어 보였고 함요부종이 관찰되었으며 입술과 손발에 청색증이 관찰되었으나 색소침착은 없었다. 모세혈관 충혈시간(capillary refill time)은 1.5초 이상으로 연장되어 있었다. 의식은 혼미상태였으나 다른 신경학적 검사상의 이상 소견은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 혈색소 19.8 g/dL, 백혈구 19,100/mm³, 혈소판 435,000/mm³로 혈액농축의 소견이 있었다. 동맥혈액가스검사 결과는 pH 7.12, pCO₂ 17.4 mmHg, pO₂ 260 mmHg, HCO₃⁻ 5.5 mmol/L, 혈청 전해질 검사는 sodium 136 mmol/L, potassium 6.2 mmol/L, chloride 109 mmol/L, total CO₂ 5 mmol/L로 음이온 차가 증가된 대사성 산증을 보였다. 혈청 생화학검사상 BUN 23 mg/dL, ceatinine 1.6 mg/dL, glucose 131 mg/dL, ionized calcium 1.42 mmol/L, creatinine kinase 527 IU/L, lactate dehydrogenase 304 IU/L였다. 수액요법 시행 후 12시간이 경과한 후 동맥혈액가스검사상 pH 7.39, pCO₂ 25.3 mmHg, PO₂ 105.5 mmHg, HCO₃⁻ 15.2 mmol/L였고 말초혈액검사상 혈색소 18.0 g/dL, 백혈구 25,190/mm³(감별계수상 중성구 80%, 림프구 14.4%, 단핵세포 5.4%, 호산구 0.1%, 호중구 0.1%), 혈소판 357,000/mm³였다. 생화학적 검사상 calcium 6.4 mg/dL, phosphorus 3.8 mg/dL, cholesterol 123 mg/dL, total protein 3.8 g/dL, albumin 1.9 g/dL, cholesterol 123 mg/dL, BUN 11 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL이었

고, sodium 135 mmol/L, potassium 6.2 mmol/L, chloride 102 mmol/L, total CO₂ 17 mmol/L, CRP 0.2 mg/dL였다. 생리식염수를 투여한 후 배뇨하여 검사한 요 검사상 현미경적 혈뇨(RBC 30-49/ HPF)가 있었고 urine pH 5.5, urine sodium 97 mmol/L, urine osmolality 443 mOsm/kg였다. 호르몬검사상 renin >20(참고치 1-2.5) ng/mL/hr, aldosterone 5290(참고치 50-194) pg/mL, 17-hydroxyprogesterone 11.2(참고치0.1-3.3) ng/mL, T₃ 30 ng/dL, free T₄ 1.03 ng/dL, TSH 0.84 g/mL, cortisol 41.0 g/mL였다. 단백면역화학검사상 IgG 630 mg/dL, IgA 67 mg/dL, IgM 137 mg/dL, C₃ 97 mg/dL, C₄ 22 mg/dL, C₁ esterase inhibitor 33.2 mg/dL였고 단백전기영동검사상 α₂ 분획이 증가되어 있었으나 M-spike는 관찰되지 않았다. 입원 3일째 total protein 5.0 g/dL, albumin 3.3 g/dL였고 creatinine kinase 40,986 IU/L, lactate dehydrogenase 332 IU/L로 심한 상승 소견을 보였으나 이후 점차 감소하여 퇴원 시 creatinine kinase 178 IU/L, lactate dehydrogenase 315 IU/L였다.

치료 및 경과 : 생리식염수를 1.5 L를 급속 주입하고 알부민을 투여하였고, dopamine과 dobutamine 을 지속 주입하면서 혈압이 80-90/60-70 mmHg로 유지되었다. 의식이 회복된 후 심한 사지의 근육통을 호소하였다. 입원 3일째 혈압의 상승이 있어 dopamine과 dobutamine을 중단하였고 일시적인 이뇨기(일 소변량 5.5 L까지 증가)가 관찰되었다. 이후 임상 증상이 서서히 호전되어 모든 투약을 중단하고 퇴원하였고 현재 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

SCLS는 1960년 Clarkson 등¹⁾이 처음 기술한 뒤 현재까지 50례 정도 보고된 드문 질환으로 대개 중년의 성인(평균나이 : 42.6세)에서 호발하며 원인은 아직 규명되어 있지 않다.

비특이적인 상기도 감염이 선행할 수 있으며³⁾, 전 구증상으로 흥분, 피로감, 오심, 복통과 함께 혈액량감소로 인한 구갈, 실신이 나타날 수 있고 구획증후군(compartment syndrome)의 증상으로 사지의 근육통이 있을 수 있다^{4, 5)}. 특징적으로 저혈압, 혈액농축, 혈청 내 총단백질과 알부민의 심한 감소가 관찰되고 다

발성 골수종의 증거 없이 IgG class가 우세한 monoclonal gammopathy가 일부를 제외한 대다수에서 나타난다^{5, 6)}.

SCLS은 발병 시 모세혈관 누출기(capillary leak phase)와 복원기(recruitment phase)의 두 시기로 나눌 수 있다. 모세혈관 누출기에는 폐혈관을 제외한 모든 모세혈관 과투과성(capillary hyperpermeability)을 보이며 혈관내의 체액과 200 kDa 미만의 고분자들이 급속히 빠져나가 저혈량 상태가 되며 이 때 구획증후군, 부종, 복수, 늑막삼출이 발생할 수 있다. 혈액 검사에서 혈액 농축, 백혈구증가, IgM 농도 상승과 함께 알부민, IgG, C₃, C₄는 감소되는 소견을 관찰할 수 있다⁷⁾. 이 시기의 합병증으로 구획증후군으로 인한 횡문근융해(rhabdomyolysis)^{8, 9)}, 저혈압성 속 또는 횡문근융해로 인한 급성세뇨관괴사에 기인하는 신부전이 발생할 수 있다.

모세혈관 누출기가 1-4일 정도 지속되다가 갑자기 혈관 누출이 중지되면서, 혈관외로 유출되었던 체액과 고분자들이 혈관내로 들어오고 혈관내 용적이 증가하는 복원기가 온다. 이 시기에는 신장에서의 이뇨가 급속한 용적 과부하를 따라가지 못하여 폐부종이 생길 수 있다¹⁰⁾. 발병 사이에는 환자는 무증상이고 monoclonal gammopathy 소견이 보일 수 있다.

감별진단으로는 C₁ esterase inhibitor deficiency와 IL-2 고용량 치료¹¹⁾, 일산화탄소 중독¹²⁾, interferon 치료¹³⁾, 패혈증¹⁴⁾, cardiopulmonary bypass¹⁵⁾, Gemcitabine¹⁶⁾ 등과 같은 이차적 모세혈관 누출 증후군이었다. C₁ esterase inhibitor deficiency는 반복적인 머리, 목, 사지의 혈관부종과 함께 두드러기, 말초호산구증가증 등이 보일 수 있고 C₁ esterase inhibitor는 감소되어 있다.

치료는 모세혈관 누출기에는 수액요법을 통한 혈압의 정상화가 중요하고 구획증후군이 심할 경우 fasciotomy가 필요하고⁸⁾ 복원기에는 중환자실에서 중심정맥혈압을 측정하고 이뇨제를 적절하게 사용하면서 급작스러운 용적 과부하를 막고 폐부종을 막아야 한다. 예방적으로 terbutaline과 aminophylline을 사용하여 발병 빈도를 줄일 수 있었다는 보고가 있으나¹⁷⁾ 이들 약제의 효과는 아직 불확실하다.

SCLS의 병태생리는 아직 밝혀져 있지 않으나 leukotriene B₄¹⁸⁾, interleukin-2¹⁹⁾의 연관성과 함께 최근 혈관내피세포의 손상 기전으로 oxidation injury와 연

관되어 조기의 광범위한 endothelial apoptosis²⁰⁾가 제시되었다.

본 환아는 뚜렷한 유발인자 없이 소아에서 발병한 SCLS의 두번째 증례로 생각되며 임상경과 중 혈액량 감소에 기인하는 급성신부전과 함께 구획증후군에 의한 횡문근융해가 발생하였다. 혈액 검사에서 심한 renin-angiotensin-aldosterone system의 활성화와 cortisol 상승을 볼 수 있었고, 혈중 IgG, IgA, IgM, C₃, C₄, C₁ esterase inhibitor 수치는 정상이었다. Free T₄와 TSH가 정상인 가운데 T₃가 심하게 감소되어 있는 것은 54 kDa의 thyroxine-binding globulin이 혈관외로 유출되어 나타난 소견으로 생각된다.

1995년 Ivan Foeldvari 등²⁾이 보고한 소아 예에서는 발병 시 monoclonal gammopathy가 관찰되지 않았는데, 본 증례에서도 발병 시 monoclonal gammopathy가 관찰되지 않았다.

반복적인 저혈압성 속의 상태로 내원한 환아가 단백뇨나 단백소모성 장병증의 소견이 없이 심한 저알부민혈증과 혈액농축이 있을 경우 SCLS를 의심하여야 하며, 유발인자의 존재 여부를 확인한 후 모세혈관 누출기와 복원기에 적절한 수액요법을 시행하는 것이 합병증을 예방하는 방법이다. 향후 과제로는 SCLS의 병리기전을 밝히고 성인에서 흔히 나타나는 monoclonal gammopathy가 소아에서는 나타나지 않는지 확인해 볼 필요가 있다.

요 약

전신성 모세혈관 누출 증후군(Systemic Capillary Leak Syndrome)은 Clarkson 등이 처음 기술한 이래 50여명의 증례가 보고된 매우 드문 질환이며, 소아에서는 1995년 Ivan Foeldvari 등이 보고한 예가 유일하다. 저자들은 빈호흡, 청색증, 부종, 소변량 감소를 주소로 내원한 6세 여아에서 저혈압, 혈액농축, 저알부민혈증의 소견을 확인하고 전신성 모세혈관 누출 증후군으로 진단한 예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Clarkson B, Thompson D, Horwith M, Luckey HE. Cyclical edema and shock due to increased

- capillary permeability. *Am J Med* 1960;29:193-216.
- 2) Foeldvari I, Waida E, Junker AK. Systemic capillary leak syndrome in a child. *J Pediatr* 1995; 127:739-41.
 - 3) Amoura Z, Papo T, Ninet J, Hatron PY, Guillaume J, Piette AM, et al. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 1997; 103:514-9.
 - 4) Teelucksingh S, Padfield PL, Edwards CR. Systemic capillary leak syndrome. *Q J Med* 1990;75: 515-24.
 - 5) Tahirkheli NK, Greipp PR. Treatment of the systemic capillary leak syndrome with terbutaline and theophylline. *Ann Intern Med* 1999;130:905-9.
 - 6) Amoura Z, Papo T, Ninet J, Hatron PY, Guillaume J, Piette AM, et al. Systemic capillary leak syndrome: report on 13 patients with special focus on course and treatment. *Am J Med* 1997; 103:514-9
 - 7) Atkinson JP, Waldmann TA, Stein SF, Gelfand JA, Macdonald WJ, Heck LW, et al. Systemic capillary leak syndrome and monoclonal IgG gammopathy; studies in a sixth patient and a review of the literature. *Medicine* 1977;56:225-39.
 - 8) Guidet B, Guerin B, Maury E, Offenstadt G, Amstutz P. Capillary leakage complicated by compartment syndrome necessitating surgery. *Intensive Care Med* 1990;16:332-3.
 - 9) Prieto Valderrey F, Burillo Putze G, Martinez Azario J, Santana Ramos M. Systemic capillary leak syndrome associated with rhabdomyolysis and compartment syndrome. *Am J Emerg Med* 1999;17:743-4.
 - 10) Bouhaja B, Somrani N, Thabet H, Zhioua M, Yacoub M. Adult respiratory distress syndrome complicating a systemic capillary leak syndrome [letter]. *Intensive Care Med* 1994;20:307-8.
 - 11) Acosta M, Teitelbaum A. Capillary leak syndrome in a patient treated with interleukin 2 fusion toxin for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:312-3.
 - 12) Abdul-Ghaffar NU, Farghaly MM, Swamy AS. Acute renal failure, compartment syndrome, and systemic capillary leak syndrome complicating carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:713-9.
 - 13) Schmidt S, Hertfelder HJ, von Spiegel T, Hering R, Harzheim M, Lassmann H, et al. Lethal capillary leak syndrome after a single administration of interferon beta-1b. *Neurology* 1999;53:220-2.
 - 14) Marx G, Vangerow B, Burczyk C, Gratz KF, Maassen N, Cobas Meyer M, et al. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2000;26:1252-8.
 - 15) Stiller B, Sonntag J, Dahnert I, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Fischer T, et al. Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor. *Intensive Care Med* 2001;27:193-200.
 - 16) De Pas T, Curigliano G, Franceschelli L, Catania C, Spaggiari L, de Braud F. Gemcitabine-induced systemic capillary leak syndrome. *Ann Oncol* 2001;12:1651-2.
 - 17) Droder RM, Kyle RA, Greipp PR. Control of systemic capillary leak syndrome with aminophylline and terbutaline. *Am J Med* 1992;92:523-6.
 - 18) Rondeau E, Sraer J, Bens M, Doeris LM, Lacave R, Sraer JD. Production of 5-lipoxygenase pathway metabolites by peripheral leucocytes in capillary leak syndrome (Clarkson disease). *Eur J Clin Invest* 1987;17:53-7.
 - 19) Cicardi M, Gardinali M, Bisiani G, Rosti A, Allavena P, Agostoni A. The systemic capillary leak syndrome: appearance of interleukin-2-receptor-positive cells during attacks. *Ann Intern Med* 1990;113:475-7.
 - 20) Assaly R, Olson D, Hammersley J, Fan PS, Liu J, Shapiro JI, et al. Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome. *Chest* 2001;120:1301-8.