

소아 특발혈소판감소 자색반병 환자에서 항핵항체 검사의 양성률 및 임상적 의의

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실

전소은 · 박성식 · 임영탁

= Abstract =

Prevalence and clinical significance of the positive antinuclear antibody in children with idiopathic thrombocytopenic purpura

So Eun Jun, M.D., Seong Sik Park, M.D. and Young Tak Lim, M.D.

Department of Pediatrics, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose : An association between idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and systemic lupus erythematosus (SLE) has been recognized for decades because thrombocytopenia is the first manifestation in some patients with SLE. However, the risk of later development of SLE in childhood ITP is currently unknown. We retrospectively evaluated the incidence and clinical significance of the positive antinuclear antibody (ANA) in children with acute ITP.

Methods : This study was retrospectively performed to review the clinical and laboratory characteristics in 77 children diagnosed to have acute ITP and admitted to the Pusan National University Hospital between January 2003 and December 2006. Patients tested positive for ANA were regularly followed-up for at least 12 months for symptoms indicative of SLE.

Results : Seventy-seven children were included in the study: 38 males (49.4%) and 39 females (50.5%), the mean age was 4.5 years. Sixteen (20.8%) ITP patients had a positive ANA, with a median titer of 1:320. The mean age of the patients with positive ANA was 9.3 years, which is much older than 3.3 years for patients with negative ANA ($P < 0.05$). The positive ANA group was predominantly female (81.3%) compared to the negative ANA group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in mean platelet counts between both groups. No statistically significant difference was found in ANA positivity and progression to chronic ITP or SLE. After the median follow-up of 32 months, SLE was diagnosed only in one ITP patient with positive ANA.

Conclusion : Our data demonstrated that ANA positivity is often found in children with acute ITP. Large-scale studies should be considered to determine the significance of ANA positivity in childhood ITP for the later development of SLE. (*Korean J Pediatr* 2008;51:1217-1221)

Key Words : Idiopathic thrombocytopenic purpura, Antinuclear antibody, Systemic lupus erythematosus

서 론

특발혈소판감소자색반병(ITP)은 혈소판 표면에 대한 자가 항체가 형성되고 이렇게 형성된 면역 복합체가 내망세포계통에 의해 파괴되어 지속적인 혈소판 감소를 보이는 자가면역질환으로, 건강하던 소아에서 갑자기 나타나는 혈소판 감소증의 가장 흔한

원인이다¹⁻³. 면역학적 혈소판 감소는 ITP 이외에도 자가면역 용혈빈혈, 전신홍반루푸스(SLE) 등과 같은 자가면역질환에서도 동반될 수 있는데, 특히 SLE에서는 진단 당시 및 경과 중에 약 15-20%에서 혈소판 감소가 발생하며, 5-16%에서는 혈소판 감소증이 첫 임상증상으로 발생할 수 있으므로 소아 ITP와 SLE와의 연관성이 강력히 제기되고 있다⁴⁻⁶. 한편 항핵항체는 정상 소아에서도 발견될 수 있지만, 여러 자가면역질환의 선별검사로 주로 이용되고 있는데, 특히 자가면역질환의 임상증상이 발현되기 수개월 혹은 수년 전에 발현될 수 있다^{7,8}. 이에 저자들은 소아 ITP로 진단된 환자에서 항핵항체 검사의 양성률 및 임상적 의의를 조사하고자 본 연구를 시작하였다.

Received : 30 May 2008, Revised : 5 August 2008,

Accepted : 3 September 2008

Address for correspondence : Young Tak Lim, MD.

Department of Pediatrics, Pusan National University College of Medicine, Amidong 1-Ga, Seo-Gu, Busan, Korea

Tel : +82.51-240-7298, Fax : +82.51-248-6205

Email : limyt@pusan.ac.kr

대상 및 방법

2003년 1월부터 2006년 12월까지 부산대학교병원 소아청소년과에서 급성 ITP로 진단 받고, 진단 당시에 항핵항체 검사를 시행하였던 77명의 환자를 대상으로 하였다. ITP 진단 당시 SLE를 포함한 자가면역질환이 이미 발생한 환자는 대상에서 제외하였다. 항핵항체 검사는 정량 및 정성 검사를 시행하였고, 1:40 이상을 양성으로 판정하였다. 항핵항체 검사 결과에 따라 대상 환자를 항핵항체 양성군 및 음성군 등 두 군으로 나누어 나이, 성별, 진단 당시 백혈구수, 혈소판수, 만성 ITP로의 진행 등을 병력지 검토를 통해 후향적으로 비교 분석하였고, 특히 항핵항체 양성군에서는 항핵항체 검사를 주기적으로 추적관찰하고 경과에 따라 SLE로 진행하는지를 조사하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 및 검사실 소견

대상 기간 중에 급성 ITP로 진단 받은 환자들 중에서, 진단 당시에 항핵항체 검사를 시행하였던 환자는 총 77명으로, 이중 남아가 38예(49.4%), 여아가 39예(50.5%)였으며, 진단 당시 평균 연령은 4.5세 였다. 진단 당시 대상 환자군의 혈소판 정중값은 21,100/μL이었고, 항혈소판 항체는 76예 중 9예(11.8%)에서 양성이었고, 혈소판관련 면역글로불린(platelet associated IgG)은 76예 중 26예(34.2%)에서 양성을 보였다. 대상 환자 77예 중 16예(20.8%)에서 항핵항체 검사 상 양성을 보였다(Table 1). 항핵항체 양성인 군에서 항핵항체의 정량 역가의 분포는 1:80-1:1,280

Table 1. Clinical and Laboratory Parameters in 77 Children with ITP

Feature	Value
Age at diagnosis (years)	
Mean ±SD	4.5 ± 4.1
Range	0.3-15.2
Gender	
Female	39 (50.6%)
Male	38 (49.4%)
Follow up (months)	
Mean ±SD	15.5 ± 13.9
Range	6-58
Platelet count (×10 ⁹ /L)	
Mean ±SD	21.1 ± 21.3
Range	2.0-55.0
Positive Anti-PLT antibody	9/76 (11.8%)
Positive PLT-Ass IgG	26/76 (34.2%)
Positive Antinuclear antibody	16/77 (20.8%)

Abbreviations : PLT, platelet; PLT-Ass IgG, platelet associated immunoglobulin G

으로 1:640이 16명 중 5명(30.7%)으로 가장 많았고, 정중 역가는 1:320이었다. 또한 항핵항체의 형은 homogeneous 형이 16명 중 6명(37.5%)으로 가장 많았고 다음으로 speckled 형이 30.7%였다(Fig. 1, 2).

2. 항핵항체 검사 양성 유무에 따른 임상적 및 검사실 소견의 비교

항핵항체가 양성인 군의 평균 연령은 9.3세로 음성인 군의 3.3세에 비해 진단 당시 평균 연령이 의미 있게 높았다($P < 0.05$). 항핵항체가 음성인 군의 남녀비는 비슷하였던 반면 항핵항체가 양성인 군은 여아가 81.3%로 현저히 많았다($P < 0.05$).

진단 당시 혈소판 정중값은 항핵항체가 양성인 군에서는 18,400/μL, 음성군에서는 21,800/μL으로 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없었고, 항혈소판 항체 양성률도 두 군 사이에 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 진단 당시 백혈구 수는 항핵항체가 양성인 군은 6,911/μL, 음성인 군은 9,355/μL로 항핵항체가 양성인 군에서 의미 있게 낮았다($P < 0.05$) (Table 2).

내원시 급성 ITP로 진단받은 후 경과 상 만성 ITP로 진행한 환자는 항핵항체가 음성인 군에서는 61예 중 16예(26.2%)였고, 항핵항체가 양성인 군에서는 14예 중 5예(35.7%)로 항핵항체가 양성인 군에서 음성인 군에 비해 만성 ITP로의 진행이 약간 많았으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

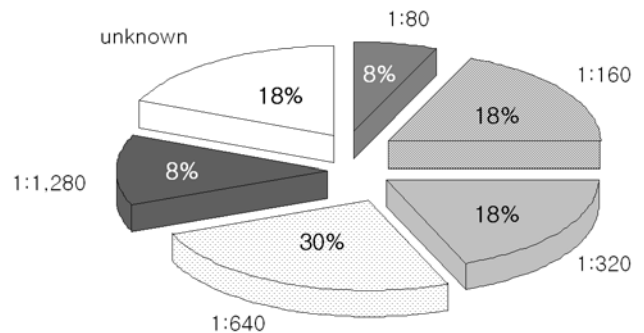


Fig. 1. Distribution of ANA titers (n=16).

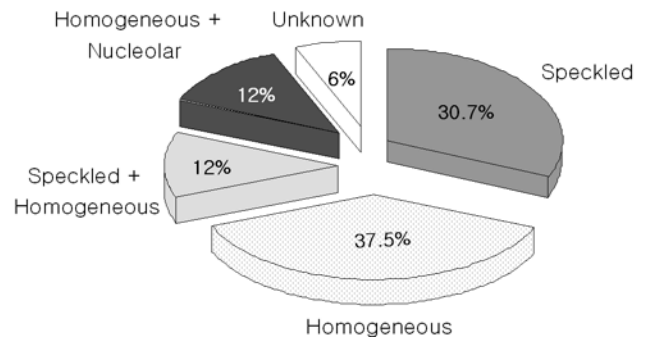


Fig. 2. Distribution of ANA type (n=16).

Table 2. Clinical and Laboratory Parameters in 77 Children with ITP according to ANA Titer

	ANA (-) (n=61)	ANA (+) (n=16)	P-value
Age (years)	3.27±3.18	9.33±3.64	0.001
Gender			
Female	26 (42.6%)	13 (81.3%)	0.005
Male	35 (57.4%)	3 (18.7%)	
Initial PLT count (×10 ⁹ /L)	21.8±20.9	18.4±23.1	0.600
Initial WBC (×10/L)	9,355±3,250	6,911±1,627	0.001
Positive Anti-PLT Ab	5 (8.2%)	4 (25.0%)	0.083
Progress to chronic ITP	16/61 (26.2%)	5/14 (35.7%)	0.517

Abbreviations : PLT, platelet; PLT-Ass IgG, platelet associated immunoglobulin G

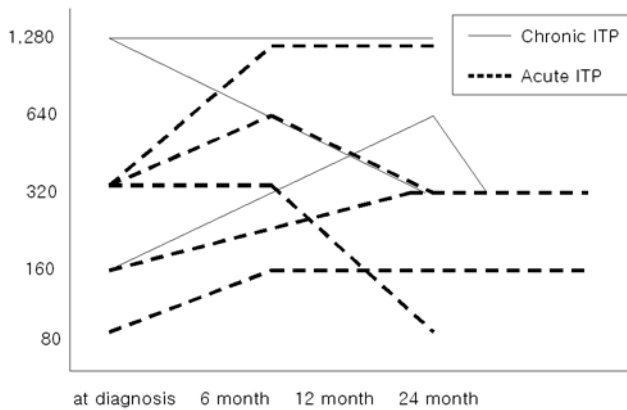


Fig. 3. Serial changes of ANA titers.

3. 항핵항체 양성인 환자들의 임상 경과

항핵항체가 양성인 환자들에서 정량 검사를 시행하고 1년 이상 역가를 주기적으로 추적관찰 한 8예의 항핵항체 역가 변동은 4예에서는 역가가 약간 상승하였고 2예는 거의 변동이 없었으며 2예는 역가가 감소하였으나, 진단 당시 역가의 정도 및 항핵항체 형은 만성 ITP의 진행과는 큰 관련이 없었다(Fig. 3).

한편 진단 당시 항핵항체 정성 검사 상 양성을 보였던 급성 ITP 환자 중 1예가 추적관찰 41개월 후 SLE로 최종 진단되었는데, 환아는 10세 여아로 코피를 주소로 내원하였고, 혈소판 수 5,000/ μ L, 항 혈소판 항체는 양성이었으며 항핵항체 정성검사 상 양성이었으나, 다른 동반 증상은 없었다. 환자는 급성 ITP로 진단되어 스테로이드 치료 후 혈소판 수의 회복을 보였으며, 41개월 후 안면 홍조와 부종, 단백뇨, 혈소판 감소 및 점상 출혈을 보여 최종적으로 SLE로 진행된 것으로 진단되었다.

고 찰

SLE는 만성적이며 전신을 침범하는 치명적인 자가 면역 질환

으로 초기에 발견하는 것이 질환의 진행, 치료 및 예후에 있어 매우 중요한데, SLE 환자의 약 15-20%에서 진단 당시 및 경과 중에 혈소판 감소가 나타나며, 5-16%에서는 혈소판 감소증이 첫 임상증상으로 발생할 수 있기에 ITP와 같은 혈소판 감소를 보이는 자가면역질환과 SLE의 연관성에 대한 연구가 많은 관심을 받아왔다^{4, 5, 9)}.

항핵항체는 정상 소아의 4-16%에서 양성을 보일 수 있지만 여러 자가면역질환의 선별검사로 주로 이용되는데, 특히 자가 면역 질환의 임상 증상이 발현되기 수개월 혹은 수년전에 발현될 수 있다^{8, 10, 11)}. 항핵항체 검사는 SLE의 선별검사로 유용하며 약 80%의 SLE 환자에서 양성을 보이거나 SLE 뿐만 아니라 ITP, 전신성 경화증, 류마티스성 관절염, 종양이 있는 경우에도 항핵항체 검사 상 양성 나타날 수 있다^{8, 11, 12)}. 따라서 급성 ITP로 진단받은 일부의 환자들은, 특히 진단 당시 항핵항체가 양성인 환자들은 SLE의 초기 증상으로 혈소판 감소를 보이는 경우와 감별이 매우 어려울 수 있으므로, 질병의 경과 도중에 SLE의 발병에 대해 주의 깊게 관찰할 필요가 있다.

SLE는 성인에 비해 소아 연령에서는 비교적 드물게 발병하므로 소아 ITP 환자에서 SLE와의 상관관계를 조사한 문헌은 많지 않은데, Zimmerman 등⁹⁾은 소아 ITP 환자 87예를 대상으로 한 연구에서 25예(28.7%)가 항핵항체 양성을 보였으며, 이 중에서 5예가 질병의 경과 중에 다른 자가면역질환의 증상을 동반하여 최종적으로 SLE로 진단되었으나 항핵항체가 음성되었던 환아들은 62예 중 1예에서도 SLE로 진행된 환아가 없었으며, 특히 환아의 나이가 많고, 여아이면서 항핵항체가 양성인 경우에 SLE로 진행할 위험이 높다고 보고하였다. Hazzan 등¹³⁾도 222예의 소아 ITP 환자를 대상으로 한 연구에서 22예인 9.9%가 항핵항체검사 상 양성을 보였으며 이들 중 8례가 평균 4.2년의 추적관찰 기간 중에 SLE로 진행 하였는데 특히 여아, 10세 이상, 진단 당시 만성 ITP, 높은 항핵항체 역가 등이 위험인자 라고 보고하였다. 본 연구에서도 이들의 연구와 비슷하게 총 77예의 급성 ITP 환자들 중에서 16예(20.8%)에서 항핵항체검사 상 양성을 보였으며, 항핵항체 양성인 군에서 진단 당시 여아의 빈도가 높았고 평균 연령도 의미 있게 높았다. 그러나 항핵항체 양성되었던 환자 중에서 1예가 추적관찰 41개월 후 SLE로 진행하기는 하였으나 항핵항체 양성과 SLE로의 진행과는 통계학적 유의성은 없었다.

한편 항핵항체검사 상 양성을 보이는 경우에 자가면역질환을 가지고 있을 가능성이 높으며, 특히 그 역가가 1:640 이상인 경우에는 SLE를 강력히 의심할 만하다는 보고¹¹⁾가 있을 뿐 아니라, ITP에서 항핵항체 역가가 높은 경우에는 향후 SLE로의 진행에 대한 민감한 표식자가 될 수 있다는 보고들이 있는데, Anderson 등¹⁴⁾은 항핵항체 양성을 보인 성인 ITP 환자 24예 중 16%에서 향후 SLE가 발현되었는데 모두 항핵항체 역가가 높았음을 보고하였으며, Perez 등¹⁵⁾도 항핵항체 양성을 보인 6예의 성인 ITP 환자 중 4명이 추적관찰 4년 이내에 SLE로 진행하였고, 이들 모두 항핵항체 역가가 1:160 이상을 보이면서 speckled

형이었다고 보고하였다. 그러나 소아 ITP 환자를 대상으로 한 연구에서는 현재까지 다소 상반된 결과들이 보고되고 있는데, Zimmerman 등⁹⁾은 항핵항체 역가는 향후 SLE로의 진행을 예측할 수 있는 지표가 아니라고 보고하였으나, Hazzan 등¹³⁾은 항핵항체 역가가 1:40인 환아에서는 14%만이 SLE로 진행된 반면, 1:160 이상인 환아에서는 75%에서 향후 SLE로 진행하여 진단 당시 및 경과 관찰 중에 항핵항체 역가가 높은 경우는 향후 SLE의 진행을 예측할 수 있는 위험인자라고 보고하였다.

본 연구에서는 대상이 되었던 환아의 수가 비교적 많지 않은 관계로 명확한 결론을 이야기하기는 어려우나, 항핵항체의 역가 및 아형이 향후 만성 ITP 및 SLE로의 진행에 의미있는 영향을 미치지 않는 것으로 조사되었다.

결론적으로 본 연구에서는 소아 급성 ITP의 약 20%에서 항핵항체가 양성을 보였으며 이는 주로 여아 및 평균 연령이 높은 소아에서 흔하였다. 항핵항체가 양성인 소아 급성 ITP의 경우에는 향후 만성 ITP 및 SLE로 진행할 수 있는 가능성에 대해서 향후 더 많은 증례를 대상으로 한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : SLE에서는 진단 당시 및 경과 중에 약 15-20%에서 혈소판 감소가 발생하며, 5-16%에서는 혈소판 감소증이 첫 임상 증상으로 발생할 수 있으므로 소아 ITP와 SLE와의 연관성이 강력히 제기되고 있다. 한편 항핵항체는 여러 자가면역질환의 선별 검사로 주로 이용되고 있는데, 특히 자가면역질환의 임상증상이 발현되기 수개월 혹은 수년 전에 발현될 수 있다. 따라서 저자들은 소아 ITP로 진단된 환자들에서 항핵항체 검사의 양성률 및 임상적 의의를 조사하고자 본 연구를 시작하였다.

방법 : 2003년 1월부터 2006년 12월까지 부산대학교병원 소아청소년과에서 급성 ITP로 진단 받고, 진단 당시에 항핵항체 검사를 시행하였던 77예의 환아를 대상으로 하였다. 항핵항체 검사는 정량 및 정성 검사를 시행하였고, 1:40 이상을 양성으로 판정하였다. 항핵항체 검사 상 양성인 환자들은 1년 이상 역가를 주기적으로 추적관찰 하였다.

결과 : 1) 진단 당시 항핵항체 검사를 시행한 77예의 ITP 환자 중 남자는 38예(49.4%), 여아는 39예(50.5%)였으며, 평균 연령은 4.5세였고, 16예(20.8%)에서 항핵항체 검사 상 양성을 보였다. 2) 항핵항체 양성인 군에서 항핵항체의 정량 역가의 분포는 1:80-1:1,280으로 1:640이 16명 중 5명(30.7%)으로 가장 많았고, 항핵항체의 형은 homogeneous 형이 16명 중 6명(37.5%)으로 가장 많았다. 3) 항핵항체가 양성인 군의 평균 연령은 9.3세로 음성인 군의 3.3세에 비해 진단 당시 평균 연령이 의미 있게 높았다($P<0.05$). 4) 항핵항체가 음성인 군의 남녀비는 비슷하였던 반면 항핵항체가 양성인 군은 여아가 81.3%로 현저히 높았다($P<0.05$). 5) 진단 당시 혈소판 정중값은 항핵항체 양성군에서는

18,400/ μ L, 음성군에서는 21,800/ μ L으로 두 군 사이에 의미 있는 차이가 없었다. 6) 진단 당시 항핵항체의 역가 및 형은 만성 ITP 및 SLE로의 진행과 유의있는 관련이 없었다. 7) 급성 ITP 진단 당시 항핵항체 양성이었던 환자 중 1명이 추적관찰 41개월 후 SLE로 최종 진단되었다.

결론 : 소아 급성 ITP 환자에서 ANA 양성인 경우가 비교적 흔한 것으로 나타났으며, 만성 ITP와 SLE로의 진행에 대한 연관성은 더 많은 환자를 대상으로 한 연구를 통하여 밝혀져야 할 것이다.

References

- 1) Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH, editors. Hematology of infancy and childhood. Philadelphia : WB Saunders Co, 2003: 1601-9.
- 2) Karpatkin S. Autoimmune thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 1985;22:260-88.
- 3) George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood 1996;88:3-40.
- 4) Mestanza-Peralta M, Ariza-Ariza R, Cardiel MR, Acero-Varela J. Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1997;24: 867-70.
- 5) Altintas A, Ozel A, Okur N, Okur N, Cil T, Pasa S, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Thromb Thrombolysis 2007;24 :163-8.
- 6) Lang BA, Silverman ED. A clinical overview of systemic lupus erythematosus in childhood. Pediatr Rev 1993;14:194-201.
- 7) Deane PM, Liard G, Siegel DM, Baum J. The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. Pediatrics 1995;95:892-5.
- 8) Chudwin DS, Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW. Significance of a positive antinuclear antibody test in a pediatric population. Am J Dis Child 1983;137:1103-6.
- 9) Zimmerman SA, Ware RE. Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19: 297-303.
- 10) Ziakas PD, Routsias JG, Giannouli S, Tasidou A, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia. Clin Exp Immunol 2006;145:71-80.
- 11) Perilloux BC, Shetty AK, Leiva LE, Gedalia A. Antinuclear antibody (ANA) and ANA profile tests in children with autoimmune disorders: a retrospective study. Clin Rheumatol 2000;19:200-3.
- 12) McGhee JL, Kickingbird LM, Jarvis JN. Clinical utility of antinuclear antibody tests in children. BMC Pediatr 2004;4:13.
- 13) Hazzan R, Mukamel M, Yacobovich J, Yaniv I, Tamary H. Risk factors for future development of systemic lupus ery-

- thematosis in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(5 Suppl):657-9.
- 14) Anderson MJ, Peebles CL, McMillan R, Curd JG. Fluorescent antinuclear antibodies and anti-SS-A/Ro in patients with immune thrombocytopenia subsequently developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1985;103:548-50.
- 15) Perez HD, Katler E, Embury S. Idiopathic thrombocytopenic purpura with high-titer, speckled pattern antinuclear antibodies: possible marker for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28:596-7.