

## 면역성혈소판감소증을 동반한 사르코이드증

정다은<sup>1</sup>, 김민경<sup>1</sup>, 고성애<sup>1</sup>, 이경희<sup>1</sup>, 최준혁<sup>2</sup>, 홍영훈<sup>1</sup>, 조재호<sup>1</sup>, 구은주<sup>1</sup>, 현명수<sup>1</sup>영남대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

## Immune thrombocytopenia associated with sarcoidosis

Da Eun Jeong<sup>1</sup>, Min Kyoung Kim<sup>1</sup>, Sung Ae Koh<sup>1</sup>, Kyoung Hee Lee<sup>1</sup>, Joon Hyuk Choi<sup>2</sup>,  
Young Hoon Hong<sup>1</sup>, Jae Ho Cho<sup>1</sup>, Eun Ju Goo<sup>1</sup>, Myung Soo Hyun<sup>1</sup>Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Pathology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Sarcoidosis is a systemic disease of unknown cause involving multiple organs and is characterized by noncaseating granuloma. Immune thrombocytopenia (ITP) is an autoimmune disease characterized by increased peripheral platelet destruction due to the presence of an antibody to the platelet and abnormal platelet production. There is no known pathogenesis that occurs concurrently with ITP and sarcoidosis. However, considering together of 2 known pathogenesis, abnormal immune response triggers either ITP or sarcoidosis. The disease that develops first stimulates secondary disease. After development of secondary disease, they stimulate each other. A few cases of ITP associated with sarcoidosis are well documented in English; however, the disease has rarely been reported in Korea. Here, we report on a case of ITP with sarcoidosis in a 29-year-old man. He suffered from easy bruising. The chest X-ray and the contrast-enhanced computed tomography scan showed bihilar lymphadenopathy and reticulonodular infiltrates. Bone marrow study and fluoroscopy-guided percutaneous needle biopsy were performed and the patient was diagnosed with sarcoidosis and ITP. He was put on 400 mg/kg of intravenous immunoglobulin for 5 days and administered oral steroids and further follow-up will be carried out. He has shown a good response without significant bleeding event. However, administration of more oral steroid and additional follow-up is required than for single disease, whether sarcoidosis or ITP.

**Keywords:** Sarcoidosis; Immune thrombocytopenia; Intravenous immunoglobulin; Steroid

## 서론

사르코이드증은 전신을 침범하는 비치즈육아종을 특징으로 한다. 비교적 젊은 성인층에 흔하며, 우리 몸의 모든 장기, 특히 양측 폐문림프절, 폐 그리고 주변림프절을 흔히 침범한다. 또한 그 외 피부, 눈, 비장 등에 침투도 가능하다[1]. 사르코이드증의 진단은 비슷한 소견의 다른 진단을 배제한 후, 임상증

Received: March 27, 2014, Revised: May 12, 2014,  
Accepted: May 23, 2014

Corresponding Author: Myung Soo Hyun, Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Namgu, Daegu 705-703, Korea  
Tel: +82-53-654-8386, Fax: +82-53-620-3849  
E-mail: hms@med.yu.ac.kr

상, 방사선소견 및 조직검사를 종합하여 진단한다[2]. 대부분의 경우 치료가 필요하지 않으나 증상완화 및 호흡장애를 조절하기 위해 약 12개월 동안 스테로이드를 사용하며, 증상 악화 및 영상학적 재발 시 더 오랜 기간 사용 가능하다[1].

면역성혈소판감소증은 과거에는 특발저혈소판자색반병으로도 불렸던 질환으로, 성인의 경우 대부분의 원인이 불확실하다[3]. 치료는 스테로이드와 면역글로불린이 주로 사용되나 치료실패 시 비장절제, rituximab 및 혈소판생성자극제를 사용할 수 있다[4].

면역성혈소판감소증을 동반한 사르코이드증은 아직 국내에 보고된 증례가 없으며, 예후에 대해서도 잘 알려져 있지 않다. 저자들은 면역성혈소판감소증을 동반한 사르코이드증 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

평소 특이병력이 없는 29세 남자환자가 내원 1개월 전부터 멍이 쉽게 들어 본원 혈액내과로 내원하였다. 과거력상 약제 복용력이나 감염력, 여행력이 없었으며, 가족력상 특이사항은 없었다.

내원 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃였다. 신체검사 소견상 양안에 약간의 충혈소견이 관찰되었으며, 양 하지에 붉은 반점이 관찰되었고 비장비대는 없었다.

일반 혈액검사에서 백혈구 8,780/mm<sup>3</sup>, 혈색소 15.6 g/dL, 혈소판 7,000/μL였고, 일반화학검사에서 총단백/알부민 6.3/3.890 (g/dL), 혈액요소질소/크레아티닌 13.11/1.29 (mg/dL), 아스파르트아미노전이효소/알라닌아미노전이효소 39/33 (IU/L)였다. Direct Coombs, indirect Coombs, anti-nuclear antibody 및 혈소판 항체 모두 음성이었다. 말초혈액 퍼바른표본검사(peripheral blood smear examination)에서는 혈소판 감소 외에는 특이소견이 없었다. 골수흡인 및 생검을 시행하였으며, 거대핵세포 증가 외 정상골수 소견을 보였다.

흉부 X선촬영에서 양 폐문 주위 림프절종대와 폐침윤이 양쪽 상엽에서 관찰되었고, 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)에서 폐문, 종격동 및 쇄골 위에서 다발성 림프절종대 및 양측 폐 실질에 다발성 경화가 관찰되었다 (Fig. 1, 2). 폐기능검사에서는 forced expiratory volume in 1 second (FEV1) 92%, forced vital capacity (FVC) 87% 및



Fig. 1. Chest X-ray showed bilobar lymphadenopathy and bilateral pulmonary infiltration. Sarcoidosis stage II (2012.08.25).

FEV1/FVC 84%로 정상소견을 보였다. 폐결절에 대해 경피적 폐 조직검사를 시행하였고, 비치즈육아종이 관찰되었으며 Ziehl-Neelsen 염색은 음성이었다(Fig. 3).

충혈된 양안에 대해 안과진료를 하였으며, 양안에 중간포도막염 소견이 관찰되었다. 심초음파상에는 특이소견이 없었다. 혈액학적 검사결과와 임상적 소견, 방사선소견, 조직학적 소견을 종합하여 면역성혈소판감소증과 사르코이드증을 동시에 진단하였다.

면역성혈소판감소증에 대해 면역글로불린(intravenous immunoglobulin)을 400 mg/kg 5일간 투여하였다. 투여 도중 중간포도막염이 확인되어 면역글로불린 투여 4일째부터는 prednisolone 20 mg을 동시 투약하였고, 이후 혈소판은 200,000/μL로 호전되었으며, prednisolone 20 mg으로 퇴원하였다.

7개월간 prednisolone을 7.5 mg/2일로 서서히 감량하였으나 혈소판이 19,000/μL로 감소하여 4배 증량한 30 mg/2일로 재복용 하였고, 2개월간 스테로이드 투약을 15 mg/2일 이하로 감량하기 어려워 면역억제제인 azathioprine (immuthera)와 methotrexate를 4개월간 추가로 복용중이다(Fig. 4).

현재 1년 2개월간 외래추적 중이고 마지막 혈소판은 62,000/μL이며, 추적 흉부 X선상 림프절종대의 호전을 관찰할 수 있었다(Fig. 5).



Fig. 2. Contrast enhanced chest computed tomography scan showed bilobar lymphadenopathy and bilateral pulmonary infiltration.

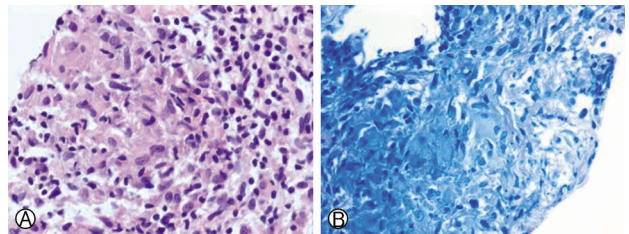
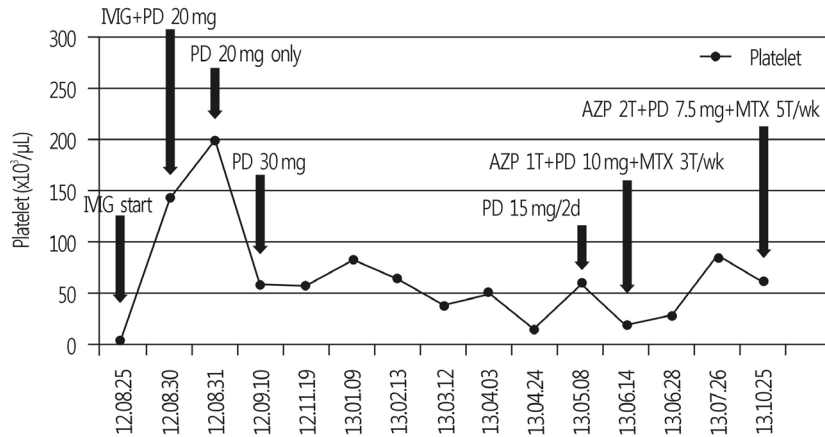


Fig. 3. Microscopic findings of the lung. (A) Granuloma composed of epithelioid histiocytes with lymphocytic infiltrate was present (H&E stain, ×100). (B) This finding showed no stain on acid fast stain indicating a diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* (Ziehl-Neelsen stain, ×100).



**Fig. 4.** Change of platelet in the treatment of ITP associated with sarcoidosis. ITP, immune thrombocytopenia; IVIG, intravenous immunoglobulin; PD, prednisolone; AZP, azathioprine; MTX, methotrexate.



**Fig. 5.** Approximately 1 year after start of steroid treatment, chest X-ray showed normal finding (2013.9.6).

## 고 찰

사르코이드증은 50대 이전의 비교적 젊은 성인층에 호발하며, 여성의 발병률이 남성에 비해 약간 높다. 전신을 침범할 수 있으며, 양측 폐문림프절, 폐 및 주변 림프절을 흔히 침범하고 그 외 피부, 눈 및 비장 등에 침투하며, 조직검사상 비치즈육아종이 특징적으로 관찰된다[1]. 대부분이 무증상이며 폐침윤이 실제로 90% 이상에서 발생하므로 증상으로 기침, 호흡곤란 및 흉통 등의 호흡기 증상이 관찰될 수 있다. 양측의 대칭적인 폐문 또는 기관 옆 림프절 종대가 특징적인 영상학적 소견이다[5].

사르코이드증의 병리기전을 살펴보면 초기에는 T림프

구와 대식세포가 발병부위에 모인다. 이후 항원제시세포가 human leukocyte antigen-CD4 complex를 사용하여 미지의 helper CD4+ T림프구의 항원과 결합하여 interferon- $\gamma$ , interleukin (IL)-2 및 다양한 시토카인을 분비하고, 대식세포는 tumor necrosis factor- $\alpha$ , IL-12, IL-15 및 growth factor를 포함한 다양한 종류의 시토카인을 분비하여 염증반응을 증폭시켜 비치즈육아종을 형성한다.

사르코이드증의 진단은 임상적 증상, 방사선소견 및 조직검사와 함께 비슷한 임상증상 및 조직학적 소견을 보일 수 있는 다른 질환들을 배제했을 때 가능하다[2]. 본 증례의 경우 평소 별다른 증상이 없는 건강한 젊은 청년이 쉽게 멍이 들어 시행한 흉부 X선촬영에서 폐문림프절 종대와 폐침윤이 확인되었고, 조직검사상 비치즈육아종이 확인되어 사르코이드증으로 확진이 되었다. 병기는 방사선소견에 따라 분류되며 흉부 X선촬영에서 0기는 육안으로 확인 가능한 흉강 내 병변이 없는 경우, 1기는 양측 폐문림프절 종대만 있는 경우, 2기는 양측 폐문림프절 종대와 폐침윤이 있는 경우, 3기는 폐문림프절종대 없이 폐침윤만 있는 경우, 4기는 폐섬유화가 진행하여 기포, 낭종, 폐기종 등이 생기거나 벌집모양으로 변형된 경우이다[6]. 본 증례는 양측 폐문 림프절 종대와 폐침윤이 있어 2기로 진단되었다.

대부분의 사르코이드증은 치료가 필요하지 않으나 증상완화 및 호흡장애의 조절이 필요한 경우 12개월 동안 스테로이드를 감량하여 사용하며, 증상이 발생하거나 영상학적 소견상 재발하면 더 장기간 사용한다. 스테로이드를 10-15 mg/일 이하로 감량하거나 이것이 어려울 경우, 스테로이드 용량의 감량을 위해 methotrexate, azathioprine, leflunomide 및 anti-malarial agent를 병합하여 사용하는 것이 가능하다[1].

사르코이드증에 동반된 혈소판 감소증의 원인은 크게 3가지로 볼 수 있는데, 비장비대와, 골수 침범 및 자가면역에 의해 발생이 가능하다. 10%의 사르코이드증 환자에서 비장비대가 발생하고, 이는 혈소판 파괴가 가능하다. 또한 다양한 면역결핍이 자가면역성혈구감소증과 육아종성질환을 발생시킬 수 있으며, 이는 혈소판감소증을 동반한 사르코이드증과 유사할 수 있다. 이런 경우 사르코이드증과 달리 종종 최근의 감염력이 있었거나 저감마글로불린혈증을 동반한다[7]. 본 증례는 복부 CT에서 비장비대는 없었으며, 최근 감염력과 저감마글로불린혈증이 없었고 골수흡인생검에서 골수 침범이 없었으므로 혈소판감소증의 원인이 자가면역에 의한 것으로 판단된다.

과거 특발저혈소판자색반병으로 명칭하였던 면역성혈소판감소증은 소아의 경우 바이러스 감염 후 잘 발생하는 것으로 알려져 있으나, 성인의 경우 정확한 기전이 알려져 있지 않다. 또한 B형 및 C형 간염, 거대세포바이러스 등의 바이러스성 감염이나 항인지질증후군, 루프스 등의 자가면역질환, 후천성면역결핍바이러스 감염, 헬리코박터 감염, 림프종 등의 혈액종양, 그리고 약제에 의한 면역성혈소판감소증이 호발하는 것으로 알려져 있다[6]. 발생기전은 환자의 B 세포에서 생산하는 특이 혈소판 관련 면역글로블린G 자가항체가 혈소판막의 GPIIb/IIIa 항원과 결합하여 혈소판의 파괴를 증가시킨다. 골수에서는 감소된 혈소판을 회복하기 위하여 대개 거대세포가 증가되어 있으나, 말초혈액에서 혈소판특이 자가항체가 혈소판에 부착되고, 이를 식세포의 Fc 수용체를 통해 대식세포가 이를 제거하여 혈소판의 평균수명이 2-3일에서 수 분으로 감소하기 때문에 혈소판감소증이 발생하는 것으로 알려져 있다[8]. 치료는 스테로이드와 면역글로블린이 주로 사용되며 치료 실패 시 비장절제, rituximab 및 혈소판 생성자극제 등을 쓸 수 있다[4].

면역성혈소판감소증과 사르코이드증이 동반된 경우 각 질환의 병리기전을 미뤄봤을 때, 비정상적인 면역반응에 의해 면역성 혈소판감소증과 육아종증 중 한 질환이 먼저 발생하게 된다. 면역성 혈소판감소증의 경우 미지의 자가면역체계의 매개체가 육아종증 관련 helper CD4+ T 림프구를 자극하고, 육아종증의 경우는 B 세포를 자극하여 특이혈소판 관련 면역글로블린G 자가항체를 생산하여 서로가 2차적인 질환으로 연관되어 있을 것으로 추정된다. 사르코이드증에서 류마티스 인자, 항인지질 항체, 그리고 항이중가닥 DNA 항체 같은 자가항체가 양성인 경우가 드물지 않으나, 자가면역질환과의 연관성에 대해서는 아직까지 명확히 밝혀진 연구는 없다. 하지만, 다양한 면역결핍이나 전신루프스, 류마티스

관절염, 갑상선염 및 피부경화증의 질환과 동반되는 경우는 보고되고 있다[9,10].

Mahévas 등이 1998-2009년 동안 프랑스 5개 병원에서 모은 20명의 환자를 대상으로 사르코이드증과 면역성혈소판감소증과의 관계를 규명한 후향적 연구에 따르면, 대상 환자의 60%인 14명의 환자에서 두 질환이 함께 발생하거나 재발하였다. 이는 면역성혈소판감소증과 사르코이드증이 각 질환의 2차적 연관성을 추정할 수 있다. 단, 이 연구에서는 나머지 40%의 환자에서는 두 질환의 발병과 병의 결과의 시간의 관계에 대해서는 명확히 설명할 수는 없었다. 사르코이드증에서 발생한 면역성혈소판감소증의 경우 소수에서 심각한 출혈을 야기하였지만, 대부분의 증례에서 합병증 없는 좋은 경과를 보였다. 하지만 대체적으로 만성경과를 취하여, 일반적인 사르코이드증 또는 면역성혈소판감소증의 단일 발병보다 더 지속적인 prednisolone 치료를 필요로 했다[7].

본 증례는 9개월간 스테로이드를 장기 복용하였으나 15 mg/2일 이하로 감량이 어려웠고, 10-15 mg/일까지 증량이 필요할 것으로 판단되어 methotrexate와 azathioprine을 추가로 사용하였다. 사르코이드증과 관련된 면역성혈소판감소증이 중증으로 발병되거나 때로는 치명적일 수 있기 때문에, 두 질환의 연관성에 대해 추가적인 연구가 필요하다.

저자들은 본 증례와 문헌고찰을 통해 두 질환이 동반되는 경우가 있음을 확인하였으며, 단순한 면역성혈소판감소증보다 두 질환이 동반될 때 발생 초기의 심각한 출혈가능성과 치료 시 만성경과를 취함을 경험하였다. 이에 사르코이드증과 면역성혈소판감소증이 함께 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

1. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65.
2. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.
3. Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. *Am J Hematol* 2010;85:174-80.
4. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117:4190-207.

5. Choi HH, Hong YA, Choi JK, Kim JS, Kim SJ, Kim SC, et al. A case of sarcoidosis that was initially misdiagnosed as non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:309-13. Korean.
6. Bein ME, Putman CE, McCloud TC, Mink JH. A reevaluation of intrathoracic lymphadenopathy in sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1978;131:409-15.
7. Mahévas M, Chiche L, Uzunhan Y, Khellaf M, Morin AS, Le Guenno G, et al. Association of sarcoidosis and immune thrombocytopenia: presentation and outcome in a series of 20 patients. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:269-78.
8. Wiener C, Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, et al. *Harrisons principles of internal medicine self-assessment and board review*. 18th ed. New York: McGraw Hill Professional; 2012.
9. Torralba KD, Quismorio FP Jr. Sarcoidosis and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:62-70.
10. Rajoriya N, Wotton CJ, Yeates DG, Travis SP, Goldacre MJ. Immune-mediated and chronic inflammatory disease in people with sarcoidosis: disease associations in a large UK database. *Postgrad Med J* 2009;85:233-7.