

Gray Platelet Syndrome 1례

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 진단검사의학과¹, 외과²

송경순¹ · 한석주² · 송재우¹ · 성현주¹

A Case of Gray Platelet Syndrome

Kyung Soon Song, M.D.¹, Suk Joo Han, M.D.²,
Jae Woo Song, M.D.¹ and Hyun Ju Sung, M.D.¹

*Departments of Laboratory Medicine¹ and Surgery², Yongdong Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

The gray platelet syndrome (GPS) is a rare platelet storage pool deficiency with variable degrees of reduction in the numbers and contents of α granules. We report a case of GPS in a two month-old male patient who was admitted to the hospital because of congenital biliary atresia and hip dislocation under the impression of ARC (arthroglyposis, renal tubular dysfunction, and cholestasis) syndrome. Bleeding time was not prolonged and platelet count was normal. The peripheral smear demonstrated abnormal platelet morphology with many agranular and large forms. A platelet aggregation study was abnormal in response to adenosine diphosphate and collagen. Electron microscopy of platelets revealed marked decrease in α granules and increase in vacuoles. The patient underwent Kasai operation with mild complication of postoperative bleeding. (*Korean J Hematol* 2003;38:68 ~ 72)

Key Words : Platelet granule, Storage pool deficiency, Thrombocytopathia, Ultrastructure, Arthrogryposis

서 론

혈소관 저장 풀 결핍증(storage pool deficiency)은 혈소관의 α 또는 δ 과립의 부족으로 인한 혈소관 기능 이상의 출혈성 질환이다.^{1, 2)} α 과립은 섬유소원, 혈소관 유도 성장 인자, 본 빌리브란트 인자(von Willebrand factor, vWF) 등의 여러 단백을 함유하며, α 과립의 부족 또는 무과립(agranular) 상태는 말초혈액 도말 표본상 특이하게 회색(gray)의 열은 모습을 나타내므로 소위 gray platelet syndrome (GPS)으로 불린다.³⁾

GPS는 매우 드문 질환으로서 1971년 Raccuglia⁴⁾에 의해 처음으로 기술된 이후 미국, 프랑스, 뉴질랜드, 호

주, 영국, 일본 등에서 매우 드물게 보고된 상태이며²⁾ 한국에서는 아직 이에 대한 보고가 없다.

저자들은 최근 선천성담도폐쇄증(congenital biliary atresia)과 고관절전위(congenital hip dislocation)를 동반한 생후 2개월의 남아에서 말초혈액 도말표본상 많은 비정상적 무과립 혈소관과 혈소관 기능 이상을 관찰하고 이를 전자현미경으로 확인한 결과, α 과립의 현저한 감소를 나타내어 GPS로 진단하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 신○○, 2개월 남아

주 소 : 대변색 이상

현병력 : 타병원에서 cholangiogram 시행 후 선천성담도폐쇄증이 의심되어 전원됨.

접수 : 2002년 8월 7일, 수정 : 2002년 9월 5일

승인 : 2002년 10월 7일

책임저자 : 송경순, 연세대학교 의과대학 진단검사의학과

Tel : 02)3497-3531, Fax : 02)3462-9493

E-mail : kssong@yumc.yonsei.ac.kr

과거력 : 임신 39주에 자연 분만으로 태어난 3.0kg의 신생아

가족력 : 특이 사항 없음.

신체검사 소견 : 만성 병색을 보였으며 선천성고관절전위로 인해 보조기를 착용한 것과 황달 소견 외에 간비종대나 림프절 종대는 없었다.

검사 소견 : 내원 당시 일반 혈액 검사상 혈색소 11.4 g/dL, 헤마토크리트 34.3%, 백혈구수 14,300/uL, 혈소판수 413,000/uL, MCV 88.2fL, MCH 29.3pg, MCHC 33.2% 이었으며 백혈구 감별 계산상 대상 호중구 10%, 분절 호중구 44%, 림프구 42%, 단구 3%, 호산구 1%이었다. 말초혈액 도말 표본상 혈소판 크기가 다양하나 비교적 크고 무과립 형태의 "gray platelet"가 다수 관찰되었다 (Fig. 1). 출혈시간 (bleeding time)은 2분으로서 연장되지 않았으며 프로트롬빈시간, 부분 트롬보πλα스틴시간도 정상이었다. 일반 화학 검사상 Ca 10.7mg/dL, P 3.9mg/dL, glucose 280mg/dL, BUN 10.0mg/dL, creatinine 0.5mg/dL, 총단백 5.8g/dL, 알부민 4.1g/dL, 총빌리루빈 9.2mg/dL, 직접빌리루빈 6.4mg/dL, AST 41IU/L, ALT 31IU/L, alkaline phosphatase 1105IU/L, Na 137 mEq/L, K 3.8mEq/L, chloride 102mEq/L, CO₂ 21 mEq/L 이었다. 요검사상 단백뇨(++)와 당뇨(+)를 나타내었다.

방사선 검사 소견 : 흉부 엑스선 검사에서는 bronchopulmonary dysplasia와 심장비대 소견, 복부 초음파 검사

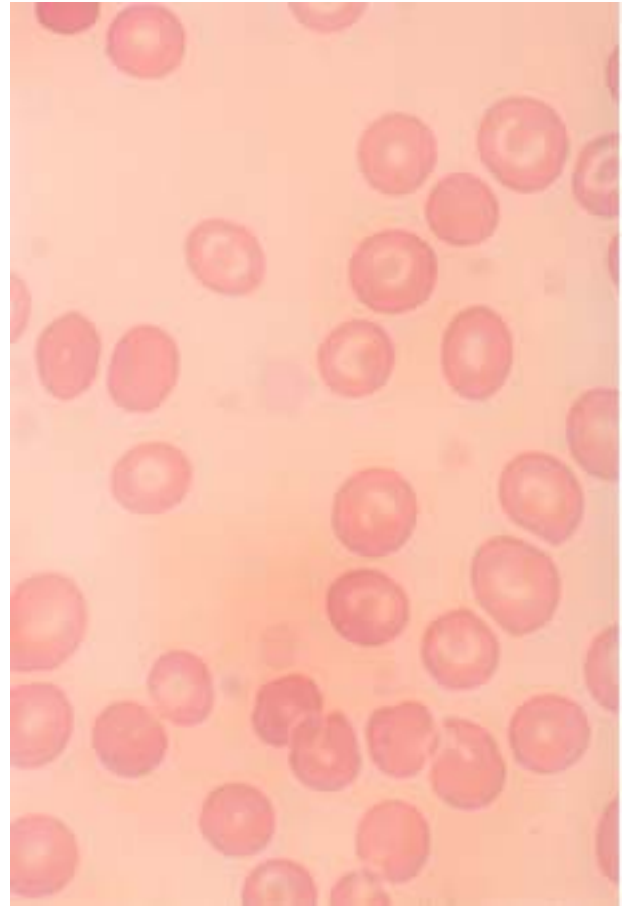


Fig. 1. Large and nearly agranular platelets (arrows) which appear gray on Wright-stained blood smears (×1,000).

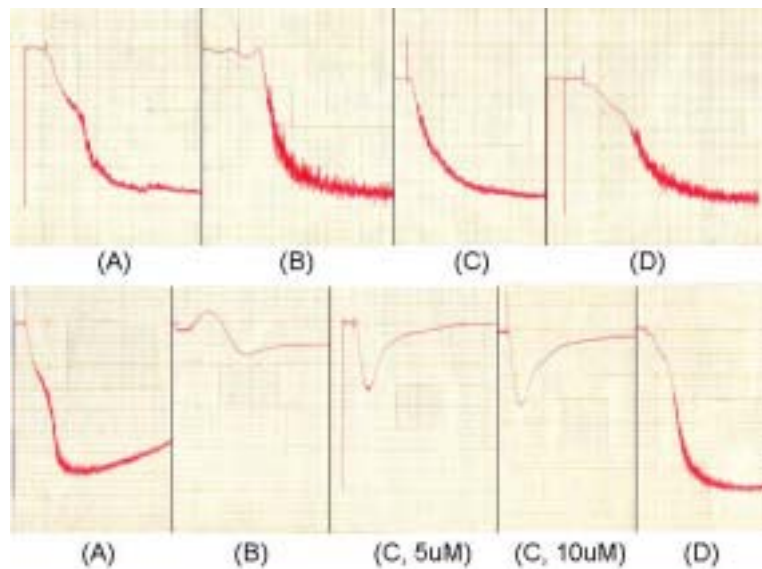


Fig. 2. Results of platelet aggregation test in response to ristocetin (A), collagen (B), ADP (C) and epinephrine (D). Upper panel: normal control, Lower panel: the propositus.

에서는 선천성 담도 폐쇄, 경등도의 간비종대 소견이 관찰되었다. 또한 왼쪽 신장의 경등도의 수신증 (hydronephrosis) 소견이 관찰되었다.

혈소판 응집능 검사 소견 : ADP (5uM, 10uM)와 collagen (4ug) 에 대해 이차곡선 부재의 비정상적 반응을 나타내었으며, epinephrine (110uM)에 대해서는 정상반응을 나타내었다(Fig. 2). Risotocetin (1.2mg)에 대해서는 경미한 감소 반응을 나타내었다.

■ **과립 관련 검사 소견 :** 혈소판 ■ 과립 함유 물질의 하

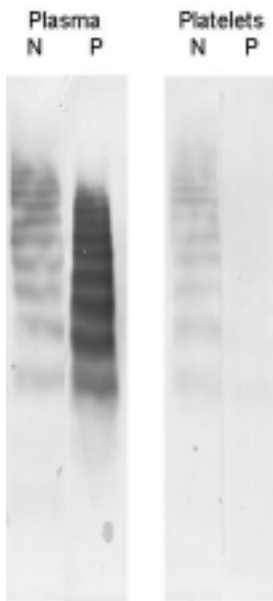


Fig. 3. Results of multimeric study for von Willebrand factor in plasma and platelets from normal control (N), and propositus (P).

나인 vWF의 혈장 항원 농도는 250% (정상 참고치 45~200%)로 증가되어 있었다. 또한 vWF의 혈장 multimeric pattern을 웨스턴 블롯법으로 검사한 결과 고분자량, 중저분자량 모두 정상적이며 양적으로 증가된 양상이었다. 그러나 혈소판내 vWF 항원은 매우 감소되었다(Fig. 3). 또한 혈소판 ■ 과립 막(membrane) 단백질 GMP-140 (CD 62, P-selectin)의 혈장 농도를 효소면역법(Takara, Shuzo Co Ltd, Japan)으로 검사한 결과, 677.5ng/mL (정상 참고치 49.9~217.5ng/mL) 으로서 정상에 비해 현저히 증가되어 있었다.

전자 현미경 소견 : 대부분의 혈소판이 많은 공포 (vacuoles)를 함유하고 일부 공포 안에 granular debris가 있을 뿐 ■ 과립은 거의 관찰되지 않았다. Dense body는 드물게, 미토콘드리아는 비교적 자주 관찰되었다(Fig. 4).

치료 및 경과 : 환아는 내원 3일 후 외과적으로 Kasai 수술을 받았으며 수술 후 약 1주일간 계속적으로 경미한 출혈성 경향을 나타내어 신선냉동혈장 4U와 적혈구 6U, 혈소판 1U를 수혈 받았다. 수술 후 25일 경과된 상태에서 시행한 복부 초음파 검사상 복강내 혈종 (4.2×2.0cm) 과 간경화가 관찰되었으나 호전되어 입원 75일째 퇴원하였다.

고 찰

GPS는 스위스의 한 가계에서 몇 세대에 걸친 출혈성 질환으로서 기술된 이래 미국, 프랑스, 뉴질랜드, 호주, 영국 등에서 소수의 사례만이 보고된 매우 드문 질환이다.^{5,6)} 국내에서 이러한 희귀 혈소판 기능 이상의 보고는 최초로 생각하며 본 예는 여러가지 선천성 기형을 동반하

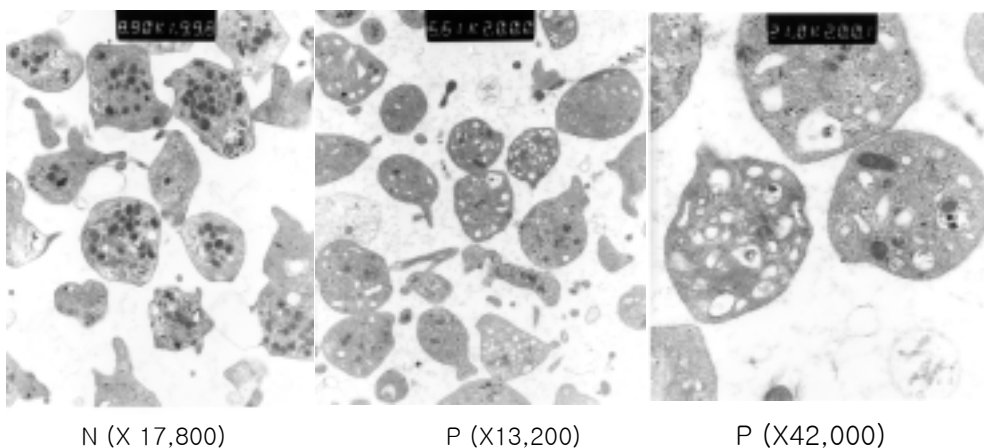


Fig. 4. Results of ultrastructural study of platelets in normal (N, magnification ×17,800) and propositus (P, magnification ×13,200 and ×42,000). Most platelets of the propositus are vacuolated and nearly devoid of granules.

는 ARC (arthrogryposis, renal tubular dysfunction, cholestasis) 증후군⁷⁾과 유사한 임상적 문제로 인하여 발견되었다. 이제까지 보고된 외국의 다른 예는 출혈성 경향 또는 혈소판 감소증을 주소로 발견되었으며 실제 국내에서도 혈소판 감소 정도나 출혈 증세가 경미하여 발견되지 않았을 가능성도 있다.

혈소판 과립의 이상으로 인한 혈소판 기능 질환은 매우 다양하나 이 중 가장 대표적인 것은 혈소판내 dense body의 부전으로 야기되는 소위 storage pool disease (SPD) 또는 이와 관련된 Hermansky-Pudlak 증후군,⁸⁾ Chediak-Higashi 증후군⁹⁾이며, 본 예에서는 Hermansky-Pudlak 증후군의 특징인 albinism이나 Chediak-Higashi 증후군의 특징인 백혈구 형태 이상은 없었다. 이러한 증후군들을 모두 α -SPD에 해당되며 GPS와 같은 일부 α -SPD에서도 dense body가 함께 결여된 $\alpha\beta$ -SPD 도 있다.¹⁰⁾ 본 예에서는 혈소판의 전자현미경상 dense body가 존재함이 확인되어 $\alpha\beta$ -SPD라기 보다는 α -SPD에 해당한 것으로 생각된다.

α -SPD의 경우에는 대개 혈소판 응집 검사는 정상이나 일부 환자에서는 본 예와 같이 ADP, thrombin이나 collagen에 비정상 소견을 나타낼 수도 있으며⁶⁾ 이는 일차성 지혈의 이상으로 인한 출혈성 경향과 관련이 깊을 것으로 추측된다.

정상적으로 혈소판의 α 과립은 platelet factor (PF) 4, β -thromboglobulin (TG), 섬유소원, thrombomodulin, platelet derived growth factor (PDGF), vWF 등 여러가지 다양한 단백을 포함한다.¹¹⁾ 본 예에서는 α 과립이 거의 없어 α 과립의 내용 물질의 존재 여부를 면역화학적 방법 등으로 확인하지 않았고 대신 혈장 vWF 항원 농도와 multimeric pattern을 측정하여 보았다. 그 결과 정상치를 상회하는 혈장 vWF 농도와 정상적으로 고분자량 및 중저분자량을 포함하나 양적 증가를 나타내는 양상이었다. 이는 GPS의 병리기전으로서 α 과립에 포함될 단백질이 만들어지기는 하나 과립의 심한 감소로 저장유지가 곤란한 상태를 시사한다.¹²⁾ 1987년 Rosa 등도¹³⁾ α 과립막 단백질 성분인 GMP-140의 혈소판 발현 여부를 연구한 결과, GPS에서는 정상적임을 관찰하여 과립 구조 자체는 정상인 반면 과립내 물질 함유의 이상이 있음을 시사한 바 있다. 본 예에서는 GMP-140의 혈장 농도는 매우 증가된 양상을 나타내어 비정상적 과립막 단백질의 혈류 방출의 가능성도 배제할 수 없다. 그러나 본 예는 여러가지 선천성 기형을 동반하였으므로 보다 근원적인 생태적 결함이 있을 것으로 추정된다. 임상적 증후군 ARC는 상염색체 열성 유전 질환으로서 관절만곡증(arthrogryposis), 신세뇨관 기능이상

(renal tubular dysfunction), 담즙울체(cholestasis) 외에도 여러가지 다른 기형을 포함한 표현형을 동반한다.⁷⁾ 1990년 Deal 등¹⁴⁾은 ARC 증후군 환자 중 특이한 소견으로서 GPS를 보고한 바 있고, 2001년 Eastham 등¹⁵⁾도 6례의 ARC 중 4례에서 GPS소견을 보고한 바 있어 본 예와 매우 일치하는 소견이다.

그러나 염색체 검사나 가족 검사가 이루어지지 않아 유전적 양상을 관찰하지 못한 제한점이 있다.

결론적으로 저자들은 여러가지 선천성 기형을 동반한 생후 2개월의 남아에서 말초혈액 도말표본상 특징적인 무과립 혈소판을 관찰하고 이를 전자현미경으로 확인한 결과, α 과립의 현저한 감소를 나타내었기에 GPS로 진단하고 이와 관련된 검사 소견을 보고하는 바이다.

요 약

Gray platelet syndrome (GPS)는 혈소판 α 과립의 감소로 인한 드문 storage pool deficiency의 일종이다. 최근 저자들은 선천성담도폐쇄증(congenital biliary atresia)과 고관절전위(congenital hip dislocation)을 동반하여 ARC (arthrogryposis, renal tubular dysfunction, cholestasis) 증후군을 나타낸 생후 2개월의 남아에서 말초혈액 도말표본상 특징적인 무과립 혈소판, 혈소판 응집능검사 이상, 전자현미경 소견상 α 과립의 현저한 감소를 나타내는 GPS 1례를 진단하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Biddle DA, Neto TG, Andy ND, Nguyen MD: Platelet storage pool deficiency of α and β granules. *Arch Pathol Lab Med* 125:1125-1126, 2001
- 2) White JG: Inherited abnormalities of the platelet membrane and secretory granules. *Hum Pathol* 18:123-139, 1987
- 3) Fausett B, Silver RM: Congenital disorders of platelet function. *Clin Obstet Gynecol* 42:390-405, 1999
- 4) Raccuglia G: Gray platelet syndrome: A variety of qualitative platelet disorders. *Am J Med* 51:818-828, 1971
- 5) White JG: Platelet granule disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 4:337-377, 1986
- 6) Jantunen E: Inherited giant platelet disorders. *Eur J Haematol* 53:191-196, 1994
- 7) Horslen SP, Quarrell OWJ, Tanner MS: Liver histology in the arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction and cholestasis (ARC) syndrome:

- Report of three new cases and review. J Med Genet 31:62-64, 1994*
- 8) Hermansky F, Pudlak P: *Albinism associated with hemorrhagic diathesis and unusual pigmented reticular cells in the bone marrow: Report of two cases with histochemical studies. Blood 14:162-169, 1959*
 - 9) Page A, Berendes H, Warner J, Good RA: *The Chediak-Higashi syndrome. Blood 20:330-338, 1962*
 - 10) Hardisty RM: *Disorders of platelet secretion. Bailliere's Clin Hematol 2:673-694, 1989*
 - 11) Weiss HJ, Witte LD, Kaplan KL, Lages BA, Chernoff A, Nossel HL, Goodman DS, Baumgartner HR: *Heterogeneity in storage pool deficiency: Studies on granule-bound substances in 18 patients including variants deficient in α -granules, platelet factor 4, β -thromboglobulin, and platelet-derived growth factor. Blood 54:1296-1319, 1979*
 - 12) Breton-Gorius J, Vainchenker W, Nurden A, Levy-Toledano S, Caen J: *Defective α -granule production in megakaryocytes from gray platelet syndrome. Am J Pathol 102:10-19, 1981*
 - 13) Rosa JP, Gorge JN, Bainton DF, Nurden AT, Caen JP, McEver RP: *Gray platelet syndrome: Demonstration of alpha granule membranes that can fuse with the cell surface. J Clin Invest 80:1138-1146, 1987*
 - 14) Deal JE, Barratt M, Dillon MJ: *Fanconi syndrome, ichthyosis, dysmorphism, jaundice, diarrhea- A new syndrome. Pediatr Nephrol 4:308-313, 1990*
 - 15) Eastham KM, McKiernan PJ, Milford DV, Ramani P, Wyllie J, van't Hoff W, Lynch SA, Morris AA: *ARC syndrome: An expanding range of phenotypes. Arch Dis Child 85:415-420, 2001*