

선천성 무균성 혈전성 심내막염 1예

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 해부병리학교실*, 의과학연구소

김천수 · 박근수 · 김상표* · 이상락 · 권태찬

서 론

무균성 혈전성 심내막염(Nonbacterial Thrombotic endocarditis, NBTE)은 심장판막에 염증반응없이 섬유조와 혈소판이 침착되어 일으키는 혈전성 질환^{1,2)}으로 1888년 Zeigler³⁾에 의해서 처음 보고되었다.

이 질환은 성인에서 주로 보고되고 있으며^{1,4,5)} 소아 특히 신생아에서는 극히 드물게 보고된다^{2,6-10)}.

저자들은 심방증격 결손증, 심부전증 및 범발성 혈관내 응고증이 있었던 생후 1일된 신생아에서 2-D 심초음파 검사상 보였던 삼첨판에 부착된 종괴 소견이 부검 및 광학 현미경적 소견상 염증반응이 없는 혈전성 판막증식증(Thrombotic valvular vegetation)으로 판명된 선천성 무균성 혈전성 심내막염 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환아 : 유○○ 애기, 남아, 생후 1일

주소 : 청색증, 활동미약

가족력 : 아버지는 41세, 어머니는 35세로 건강하였다.

어머니는 6번의 임신경험이 있었으며, 첫째 임신은 8개월경에 특별한 이유없이 사산되었고, 둘째와 셋째 아이는 생후 6일경에 경련성 질환으로 사망하였다. 넷째와 다섯째아이는 현재 각각 11세와 5세 여아로 건강하게 자내고 있다.

현병력 : 재태기간 40주, 출생체중 3,200gm으로 개인의원에서 정상분만하였으며, 출생시 잘 울고 활동적이었으나 생후 12시간 경부터 청색증과 활동미약 소견을 보여서 본원으로 전원되었다.

이학적 소견 : 입원 당시 체온 36°C, 맥박 152/분,

호흡 66/분으로 빈호흡이 있었으며 활동이 미약하였고 청색증을 보였다. 청진상 호흡음은 정상이었고 심음은 규칙적이었으며 잡음은 들리지 않았다. 복부 측진상 간은 우측 하연에서 3cm가량 만져졌고 비장은 만져지지 않았다. 사지나 피부에 이상소견은 없었으며, 신경학적 검사상 Moro 반사는 정상이었으며 울음과 흡혈 반사는 감소되어 있었다.

검사 소견 : 입원당시 말초혈액 검사에서 혈색소 17.4gm/dl, 백혈구수 16,800/mm³(중성구 89%, 림프구 6%, 단핵구 4%), 혈소판수 41,000/mm³이었으며, 혈청은 0mm/hr였고, 혈청 전해질은 Na ; 139mEq/L, K ; 5.1mEq/L, Cl ; 109mEq/L, Ca ; 10.3mg/dl, P ; 6.2mg/dl로 모두 정상범위였으며 간 기능검사도 정상이었다. 입원 당시 시행한 동맥혈 가스분석에서 pH 7.24, 이산화탄소 분압 32mmHg, 산소 분압 42.6mmHg, HCO₃ 13.6mEq/L, Base excess -12.6mM/L, 산소 포화농도 68.8%로 대사성산 혈증과 경한 저산소혈증 소견을 보였다. Prothrombin time은 입원당시 13.2초로 정상범위였으나 제2병일에는 80초 이상으로 연장되었으며, 2병일에 측정한 Partial thromboplastin time은 200초 이상으로 연장되어 있었고, Fibrinogen은 43mg/dl로 감소되어 있었다. 혈액, 소변 및 대변 배양검사상 균의 성장은 없었다.

방사선 소견 : 흉부 X-선상 심흉곽비는 0.74로 증가되어 있었고 폐혈관 음영의 증가 소견을 보였다 (Fig. 1).

심전도 및 심초음파 소견 : 심전도 소견상 심박수는 150/분 이었고, 리듬은 규칙적이었으며 QRS전기축은 +80°로 정상이었고 좌심실 비대소견을 보였다. 2-D 심초음파 검사 소견상 parasternal short axis view (Fig. 2)에서는 우심방에 약 2cm 크기의 종괴 소견이 있었으며, apical 4 chamber view(Fig. 3)에서는 이

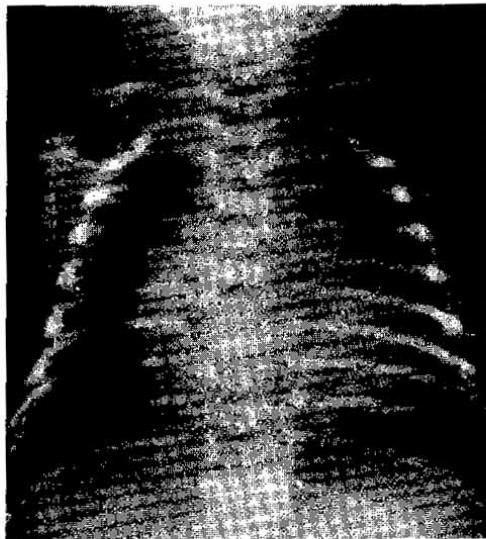


Fig. 1. Chest x-ray shows increased C-T ratio(0.74) and pulmonary vascular congestion.

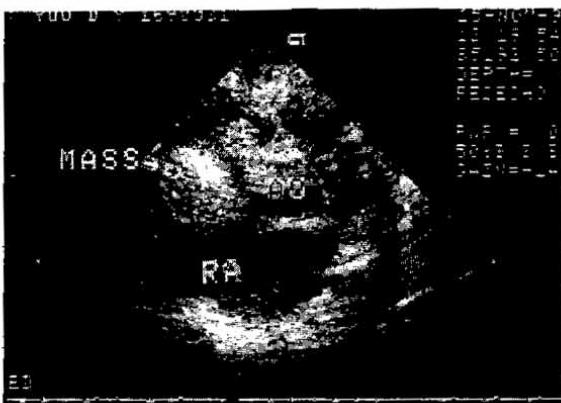


Fig. 2. 2-D echocardiographic finding
Parasternal short axis view shows right atrial mass(MASS).
[AO: aorta]

차공 심방증격 결손과 삼첨판의 심방측에 부착된 종괴 소견이 있었다.

치료 및 경과 : 울혈성 심부전증에 대해서는 이뇨제를 사용하였고, 범발성 혈관내 응고증에 대해서는 신선 냉동혈장, 혈소판 성분수혈 및 Gabexate mesilate를 사용하였으나 임상적 호전이 없었으며, 제2병일에 좌흉골연에서 grade II~III/VI 정도의 수축기 잡음이 청진되었고, 3병일에 자가호흡이 없어지고 서맥(60~80/분) 소견을 보여서 심폐소생술을 시행하였으나 호흡이 당일 사망하였다.

부검 및 광학 현미경적 소견 : 부검 소견상 심장에



Fig. 3. 2-D echocardiographic finding

Apical 4 chamber view shows secundum type of ASD and a large mass(MASS) arising from the tricuspid valve.

[ASD: atrial septal defect, LA: left atrium, LV: left ventricle, RA: right atrium, RV: right ventricle]

는 이차공 심방증격 결손과 함께 크기 $2.0 \times 1.5 \times 1.5$ cm의 종괴가 삼첨판의 심방측에 관찰되었다(Fig. 4, 5). 광학 현미경적 소견상 증식증(vegetation)은 미세한 석회화를 동반한 섬유소성 혈전으로 구성되어 있었으며, 염증세포의 증가는 없었고, 심근에는 다발성 출혈성 괴사가 관찰되었다(Fig. 6, 7). 뇌에는 뇌실 출혈이 있었으며 간과 비장에는 혈관의 울혈성 확장과 다발성 혈전이 존재하였다.

고 칠

무균성 혈전성 심내막염은 1888년 Zeigler에 의해 처음 보고³⁾되었다. 처음에는 악액질(쇠약성) 심내막염(cachectic(marantic) endocarditis)로 불리어졌으며, 1936년 Gross와 Friedberg¹¹⁾에 의해 Non-bacterial Thrombotic Endocarditis(NBTE)로 명명되었다. 1944년 Allen과 Sirota¹²⁾는 이 질환의 별명 기전이 심장 판막 내피세포의 손상에 의한 증식증에 있다고 생각하여 “degenerative verrucous endocardiosis”란 용어를 사용하기도 하였다.

부검 소견상 발생빈도는 0.5~2.5% 정도이며^{1,10)} 50~80세 사이의 성인에서 주로 보고되며 소아 특히 신생아에서는 극히 드물고, 성별의 차이는 없는 것으로 알려져 있다⁶⁾.

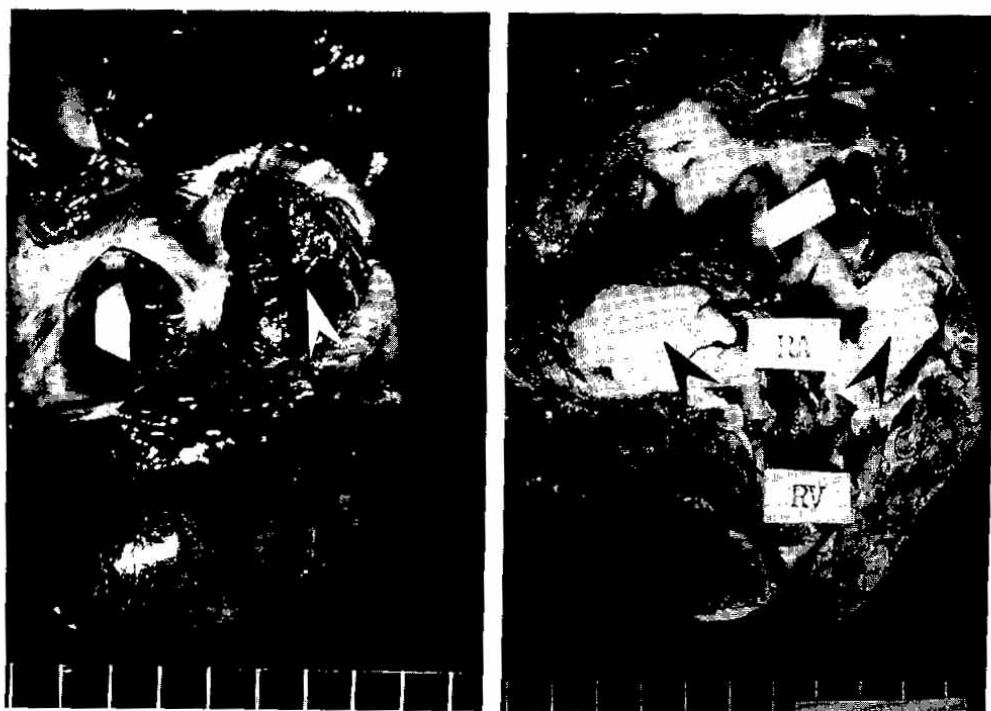


Fig. 4, 5. Autopsy finding of the heart

The arrow indicates ASD(secondum type). The arrow-head indicates a large vegetation attached to atrial surface of the tricuspid valve.

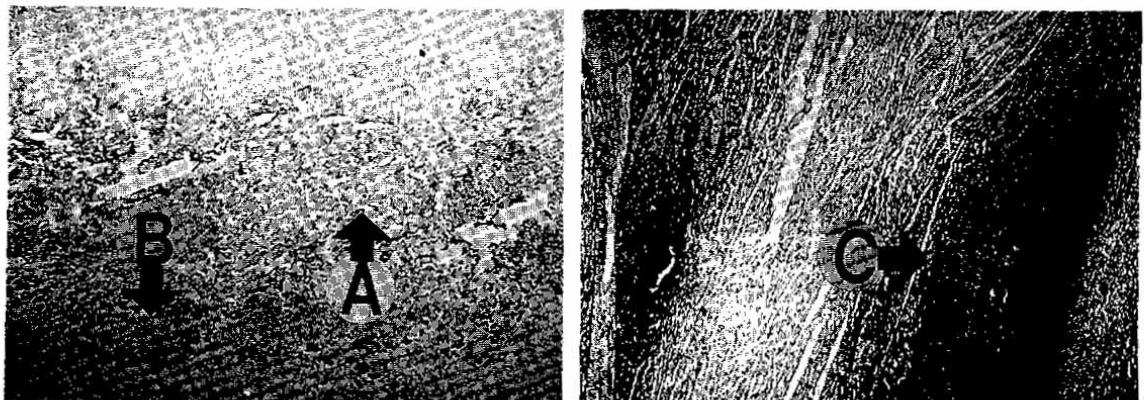


Fig. 6, 7. Microscopic finding of the heart(H & E, $\times 100$)

The vegetation is composed of fibrin-platelet thrombi(A) with peripheral spotty calcification(B) and no inflammatory cells are seen. Multiple hemorrhagic necrosis in the myocardium are also noted(C).

원인 질환으로는 악성 종양을 가진 환자에서 많이 발생하는데 폐, 위장관, 비뇨 생식기의 mucin을 생산하는 선암에서 가장 많았고 다음으로 편평 세포암종, 조혈세포 종양(hematopoietic tumor : 림프종, 백혈병, 골수종)순이었다^{9,14-17)}. 그외에 범발성 혈관내 응고증과 골수이식후에 잘 동반되며^{3,9,13,14,16-20)}, 폐동맥 또는 제대정맥 catheter가 심장내로 삽입된 경우²¹⁻²³⁾,

임신 중독증을 가진 산모²⁴⁾, 전신성 홍반성 낭창 등의 고원성 질환^{4,25)}, 금에 의한 과민성 폐렴²⁶⁾, 면역 결핍 성 질환^{4,27)}, Prothrombin complex concentrates로 치료받은 혈우병 환자²⁸⁾, 원자 폭탄에 의한 피폭자⁵⁾ 등에서 보고되었으며 신생아에서는 적혈구 증다증, 호흡곤란 증후군, 주산기 가사, 범발성 혈관내 응고증 및 태아 순환 지속증과 연관되어 보고되고 있다^{2,6,9)}.

본례는 범발성 혈관내 응고증과 동반된 경우였다.

이 질환의 발생기전은 어떤 원인에 의해 혈액내 응고성이 증가되고 심장 판막의 내피세포가 손상을 받으면, 여기에 섬유소와 혈소판이 침착되어 혈전성 심내막염을 일으키게 되고 염증 반응이 없는 혈전은 쉽게 떨어져 나가 폐동맥과 뇌혈관을 비롯한 전신에 색전증을 야기하며, 혈액내 증가된 응고성에 의해 광범위한 혈전증을 일으키는 것으로 이해되고 있다¹⁶⁾. 유발 인자중 혈액내 응고성을 증가시키는 것으로서는 악성 종양, 범발성 혈관내 응고증, 감염, 화상, 골수이식, 적혈구 증다증 등이 있으며 특히 악성 종양에서 분비되는 mucin¹⁴⁾이나 범발성 혈관내 응고증과 골수 이식후 감소하는 것으로 알려진 항응고단백 C^{20,29,30)}가 중요 인자로 생각되고 있다. 1944년 Allen과 Sirota¹²⁾는 알레르기, 비타민C 결핍, 혈역학적 손상과 노화 등의 네가지 요소에 의해 심장 판막 내피세포의 손상이 일어난다고 하였으며, 그후 Angrist 등³¹⁾은 한냉, 저산소증, hormone변화, 심박출량의 증가와 좌우 단락 같은 비특이적인 심장 스트레스에 의해서도 심장 판막 내피세포의 손상이 일어날 수 있다고 하였다. 금에 의한 과민반응이나 교원성 질환에서는 내피세포에 면역복합체가 침착되어 손상을 일으키며^{25,26)}, 폐동맥 또는 제대정맥 도자술시 심장내로 삽입된 catheter tip에 의해 내피세포에 직접적인 손상이 가해질 수도 있다²¹⁾⁻²³⁾.

대부분의 증식증은 숨모판과 대동맥 판막^{1,32)}에 생기나 도자술과 관련된 경우에는 삼첨판에 주로 생기며^{21,22)}, Morrow 등⁹⁾의 보고에 의하면 신생아에서는 성인에서와 달리 삼첨판과 우심방에 생긴 경우가 전체 23예 중 18예(78%)로 대부분을 차지한다고 하였다. 또 병소가 대동맥 또는 폐동맥 판막인 경우에는 판막의 심실측에 잘 생기지만 삼첨판과 숨모판에서는 심방 측에 잘 생긴다고 보고^{1,9,32)}되고 있으며, 본 예도 신생아에서 많이 발견되는 삼첨판의 심방측에 생긴 경우이었다. Allen과 Sirota¹²⁾는 병리학적 소견에 따라 증식증을 5가지 형태로 구분하였는데 1형은 크기가 3mm 이하로 작은 단일성 사마귀상 병변(small univerrucal lesion), 2형은 크기가 3mm 이상인 큰 단일성 사마귀상 병변(large univerrucal lesion), 3형은 판막폐쇄면을 따라 크기가 1~3mm인 작은 다발성 사마귀상 병변(small multiverrucal lesions), 4형은 색깔과 모양이

동일하며 크기가 3mm 이상의 같은 크기인 큰 다발성 사마귀상 병변(large multiverruccal lesions), 5형은 병소가 부착된 판막과 색깔이나 단단함이 유사하여 내피로 덮힌 치유된 형이다. 발생빈도는 3형이 가장 많으며(58%), 1형(17%), 4형(13%), 2형(10%), 5형(2%)으로 75%가 크기가 3mm이하이고, 70%가 다발성 증식증으로 보고되어 있다¹⁾. 본 예는 드문 형인 크기가 2.0×1.5×1.5cm로 type 2의 큰 단일성 증식증으로 판명되었다.

임상 소견은 특별한 증상 없이 사망후 부검 소견으로 밝혀지는 경우가 가장 많으나, 뇌경색에 의한 신경학적 증상이 흔하며^{16,33,34)}, 그외에 심근경색이나 심근파열에 의한 심낭압전³⁵⁾이 보고되기도 하며 신장, 비장, 갑상선의 경색^{4,5)}, 장간막 혈관의 색전에 의한 소장경색³⁰⁾등이 보고된다. 또 드물지만 청진상 좌흉골하연에서 수축기 심잡음이 들리는 경우도 있다. 이러한 증상과 더불어 범발성 혈관내 응고증을 보이는 검사소견과 혈액배양 검사에서 음성을 나타내면 진단에 유용하다. McKay와 Wahler³⁶⁾은 NBTE와 관련된 질환의 진행, 심잡음의 청진과 다발성 전신색전을 임상적 진단을 확진하는 3요소로 발표하였다.

진단을 위해 과거 심혈관 조영술³⁷⁾과 방사성 핵종 영상(radionuclide imaging)을 이용한 심장스캔^{38,39)}을 시행하였으나 감수성이 낮았고, 근래에는 2-D 심초음파 검사가 유용하였다. 심초음파 검사시 증식증의 크기가 3mm 이상인 경우에는 통상적인 흥관을 통한(transthoracic) 방법으로 발견이 가능하나 3mm 이하의 작은 경우에는 기술적인 어려움이 따르므로 이때는 식도를 통한(transesophageal) 방법을 시행하면 효과적이다⁴³⁾.

치료는 이 질환이 범발성 혈관내 응고증과 밀접한 관련이 있으므로 응고 장애를 교정해 주는 것이 중요하며 지속적인 heparin 투여법^{14,44,45)}이 주요 합병증인 전신적 색전증을 감소시킨다는 보고가 있다.

결 론

저자들은 심방중격 결손증, 심부전 및 범발성 혈관내 응고증이 있었던 생후 1일된 신생아에서 2-D 심초음파 검사상 보였던 삼첨판에 부착된 종괴 소견이 부검 및 광학 현미경적 소견상 염증 반응이 없는 드문

제2형의 혈전성 판막 증식증으로 판명된 선천성 무균성 혈전성 심내막염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ: *Nonbacterial thrombotic endocarditis: A review.* Am Heart J 113:773-784, 1987
- 2) Krous HF: *Neonatal nonbacterial thrombotic endocarditis.* Arch Pathol Lab Med 103:76-78, 1979
- 3) Zeigler R: *Über den bau die entstehung endocarditischer effloreszenzen, Werh Dtsch Kong. Inter Med 7:399, 1888(cited from Ref. 1)*
- 4) Dickens P, Chan ACL: *Nonbacterial thrombotic endocarditis in Hong Kong Chinese.* Arch Pathol Lab Med 115:359-361, 1991
- 5) Chino F, Kodama A, Otake M, Dock DS: *Nonbacterial thrombotic endocarditis in a Japanese autopsy sample: A review of eighty cases.* Am Heart J 90:190-198, 1975
- 6) McDonald RH: *Valvular thrombotic vegetation in newborn(fetal endocarditis).* Arch Pathol 50:538-544, 1950
- 7) Boyd JF: *Disseminated fibrin thromboembolism among stillbirths and neonatal deaths.* J Pathol Bacteriol 90:53-63, 1965
- 8) Oppenheimer EH, Esterly JR: *Nonbacterial thrombotic vegetations.* Am J Pathol 53:63-81, 1968
- 9) Morrow WR, Hass JE, Benjamin DR: *Nonbacterial endocardial thrombosis in neonates: Relationship to persistant fetal circulation.* J Pediatr 100:117-122, 1982
- 10) 서선희, 이해용, 최원규, 남궁 미경, 김종수: 무균성 혈전성 심내막염으로 급사한 신생아 1예. 소아과 36:888-893, 1993
- 11) Gross L, Friedberg CK: *Nonbacterial thrombotic endocarditis: Classification and general description.* Arch Intern Med 58:620-640, 1936
- 12) Allen AC, Sirota JH: *The morphogenesis and significance of degenerative verrucal endocardiosis (terminal endocarditis, endocarditis simplex, nonbacterial thrombotic endocarditis).* Am J Pathol 20:1025-1055, 1944
- 13) Patchell RA, White CL, Clark AW, Beschorner WE, Santos GW: *Nonbacterial thrombotic endo-*
- carditis in bone marrow transplant patients. Cancer 55:631-635, 1985
- 14) Min KW, Gyorkay F, Sato C: *Mucin-producing adenocarcinomas and nonbacterial thrombotic endocarditis.* Cancer 45:2374-2382, 1980
- 15) Scully RE, Galdabini JJ, McNeely BU: *Case records of the Massachusetts general hospital. N Engl J Med 303:92-100, 1980*
- 16) Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB: *Cerebral infarction from nonbacterial thrombotic endocarditis: Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation.* Am J Med 83:746-756, 1987
- 17) Snad JJ, Biller J, Aschenbrener CA: *Nonbacterial thrombotic endocarditis and nondisseminated malignancy associated with osteopetrosis.* Eur Neurol 27:167-172, 1987
- 18) Diez-Martin JL, Habermann TM, Gastineau DA, Solberg LA, Letendre L: *Nonbacterial thrombotic endocarditis in autologous bone marrow transplantation.* Am J Med 85:742-744, 1988
- 19) Jerman MR, Fick RB Jr: *Nonbacterial thrombotic endocarditis with bone marrow transplantation.* Chest 90:919-922, 1986
- 20) Gordon BG, Haire WD, Patton DF, Manno PJ, Reed EC: *Thrombotic complication of BMT: Association with protein C deficiency.* Bone Marrow Transplant 11:61-65, 1993
- 21) Symchych PS, Krauss AN, Winchester P: *Endocarditis following intracardiac placement of umbilical venous catheters in neonates.* J Pediatr 90:287-289, 1977
- 22) Pace NL, Horton W: *Indwelling pulmonary artery catheters: Their relationship to aseptic thrombotic endocardial vegetations.* JAMA 233:893-894, 1975
- 23) Greene JF, Cummings KC: *Aseptic thrombotic endocardial vegetations: Complication of indwelling pulmonary artery catheters.* JAMA 225:1525-1526, 1973
- 24) Chestnut DH, Lumb PD, Jelovsek F, Killam AP: *Nonbacterial thrombotic endocarditis associated with severe preeclampsia and pulmonary artery catheterization.* J Reprod Med 30:497-500, 1985
- 25) Bidani AK, Roberts JL, Schwartz MM, Lewis EJ: *Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus.* Am J Med 69:849-858, 1980
- 26) Kollef MH, Irvine T, Cragun WH: *Nonbacterial*

- thrombotic endocarditis associated with gold-induced pulmonary disease. *Ann Intern Med* 106:903-904, 1988
- 27) Garcia I, Faistain V, Rios A, Luna M, Mansell P, Reuben J, Hersh E: Nonbacterial thrombotic endocarditis in a male homosexual with Kaposi's sarcoma. *Arch Intern Med* 143:1243-1244, 1983
- 28) Green D, Snapper H, Abu-Jawdeh G, Reddy J: Acute myocardial infarction, nonbacterial thrombotic endocarditis and disseminated intravascular coagulation in a severe hemophilia. *Am J Hematol* 35:210-212, 1990
- 29) Marlar RA, Endres-Brooks J, Miller C: Serial studies of protein C and its plasma inhibitor in patient with disseminated intravascular coagulation. *Blood* 66:59-63, 1985
- 30) Olson JF, Steuber CP, Hawkins E, Mahoney DH: Functional deficiency of protein C associated with mesenteric venous thrombosis and splenic infarction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13:168-171, 1991
- 31) Angrist A, Marguiss J: The changing morphologic picture of endocarditis since the advent of chemotherapy and antibiotic agents. *Am J Pathol* 30:39-63, 1954
- 32) Lopez JA, Fishbein MC, Siegel RJ: Echocardiographic features of nonbacterial thrombotic endocarditis. *Am J Cardiol* 59:478-480, 1987
- 33) Rush JA: Nonbacterial thrombotic endocarditis and cortical blindness. *Am J Ophthalmol* 114:643-644, 1992
- 34) Mackenzie TB, Popkin MK: Psychological manifestation of nonbacterial thrombotic endocarditis. *Am J Psychiatry* 137:972-973, 1980
- 35) Laurain AR, Inoshita T: Sudden death from pericardial tamponade: Unusual complication of nonbacterial thrombotic endocarditis. *Arch Pathol Lab Med* 109:171-172, 1985
- 36) McKay DG, Wahler GH Jr: Disseminated thrombosis in colon cancer. *Cancer* 8:970-978, 1955
- 37) Mills J, Abbott J, Utley JR, Ryan C: Role of cardiac catheterization in infective endocarditis. *Chest* 72:576-582, 1977
- 38) Riba AL, Thakur ML, Gottschalk A, Andriole VT, Zaret BL: Imaging experimental infective endocarditis with Indium-111-labeled blood cellular components. *Circulation* 59:336-343, 1979
- 39) Melvin ET, Berger M, Lutzker LG, Goldberg E, Mildvan D: Noninvasive method for detection of valve vegetation in infective endocarditis. *Am J Cardiol* 47:271-278, 1981
- 40) Siegel RJ, Ginzton LE, Flanagan K, Criley JM: Marantic endocarditis: Diagnosis by 2-D echocardiography. *Chest* 80:118-119, 1981
- 41) Lim SP, Hakim SZ, Schoenhoff DD: Nonbacterial thrombotic endocarditis: Two-dimensional echocardiographic features in an autopsy-proven case. *Chest* 92:176-177, 1987
- 42) Habbab MA, Al-Zaibag MA, Al-Hilali AM, Al-Fagih MR: Unusual presentation and echocardiographic features of surgically proven nonbacterial thrombotic endocarditis. *Am Heart J* 119:404-406, 1990
- 43) Blanchard DG, Ross RS, Dittrich HC: Nonbacterial thrombotic endocarditis: Assessment by transesophageal echocardiography. *Chest* 102:954-956, 1992
- 44) Mosesson MW, Coleman RW, Sherry S: Chronic intravascular coagulation syndrome: Report of a case with special studies of an associated plasma cryoprecipitate(cryofibrinogen). *N Engl J Med* 278:815-821, 1968
- 45) Kazmier FJ, Bowei EJW, Hagedorn AB, Owen CA Jr: Treatment of intravascular coagulation and fibrinolysis(ICF) syndromes. *Mayo Clin Proc* 49:665-672, 1974

- 저 자 : 김천수 · 박근수 · 김상표 · 이상락 · 권태찬 -

= Abstract =

A Case of Congenital Nonbacterial Thrombotic Endocarditis

**Chun Soo Kim, M.D., Geun Soo Park, M.D., Sang Pyo Kim, M.D.*
Sang Lak Lee, M.D. and Tae Chan Kwon, M.D.**

Department of Pediatrics, Department of Pathology, Keimyung University,
School of Medicine and Institute for Medical Science, Taegu, Korea*

Authors experienced a case of congenital nonbacterial thrombotic endocarditis in a 1-day-old male neonate, who was fullterm and suffered from congestive heart failure and disseminated intravascular coagulation. Two dimensional echocardiogram showed secundum typy of ASD with a large mass arising from the tricuspid valve.

At autopsy, this lesion revealed that a large vegetation, which was attached to atrial surface of the tricuspid valve. Microscopically, the vegetation was composed of fibrin-platelet thrombi and no inflammatory cells were seen.

A brief review of related literatures was made.

Key Words :

Nonbacterial thrombotic endocarditis, Vegetation