

# Gray Platelet Syndrome 1예

이선민 · 박준성<sup>1</sup> · 임영애 · 조성란

아주대학교 의과대학 진단검사의학교실, 아주대학교 의과대학 중앙혈액학교실\*

## A Case of Gray Platelet Syndrome

Sun Min Lee, M.D., Joon Seong Park, M.D.<sup>1</sup>, Young Ae Lim, M.D., and Sung Ran Cho, M.D.

Departments of Laboratory Medicine and Hematology-Oncology<sup>1</sup>, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Gray platelet syndrome (GPS) is one of primary hemostatic disorders with characteristics of moderate bleeding tendency, thrombocytopenia, gray platelet on Wright-Giemsa stained smear and absence of platelet  $\alpha$ -granule. It is known to be mostly inherited by autosomal dominance but not all. We report a case of gray platelet syndrome diagnosed in a woman with bleeding tendency such as easy bruise and evaluate clinical usefulness of mean platelet component (MPC), mean platelet volume (MPV) and platelet component distribution width (PCDW) using ADVIA 120 (Bayer Diagnostics, NY, USA). (*Korean J Lab Med* 2005; 25: 290-3)

**Key Words :** *Gray platelet syndrome, MPC, MPV, PCDW*

### 서 론

Gray platelet syndrome (GPS)는 혈소판 감소증과 Wright-Giemsa 염색에서 회색혈소판이 특징적으로 관찰되는 일차성 지혈장애의 일종으로 대개 상염색체 우성으로 유전되지만 일부는 다른 유전양상을 보인다고 알려져 있다. 혈소판의  $\alpha$  과립의 부족이나 결핍으로 인해 정상 혈소판에 있는 자주색과립이 없기 때문에 GPS 환자의 말초혈액도말에서는 회색 또는 연청색의 혈소판이 주로 관찰되는 것으로 국내에서는 송 등[1]이 1예를 보고한 바 있다. 저자들은 출혈성향을 주소로 내원한 31세 여자 환자에서 GPS를 경험하였으며 이의 진단시 ADVIA 120 (Bayer Diagnostics, NY, USA)의 혈소판 지수들(MPC, MPV, PCDW)이 유용하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 자 :** 31세 여자

**주 소 :** 내원 2개월 전부터 쉽게 멍이 생기고 잦은 점상출혈을 경험.

**현병력 :** 평소 건강하게 지냈으나 2개월 전부터 특별한 외상없이 상완부에 멍이 심하게 들어 본원 중앙혈액내과 외래에 내원하였다.

**과거력 :** 특이 사항 없음.

**가족력 :** 특이 사항 없음.

**이학적소견 :** 병색없이 건강해 보였으며 간비종대 없었고 상완부에 점상출혈과 멍이 생기는 것 외에는 다른 특이소견은 관찰되지 않았다.

**검사소견 :** 백혈구 4,580/ $\mu$ L, 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 96,000/ $\mu$ L로 중등도의 혈소판 감소증을 보였고, mean platelet volume (MPV)는 13.0 fL (참고치 6.0-9.5), platelet component distribution width (PCDW)는 7.3 g/dL (참고치 4.1-6.7)로 증가하였고 mean platelet component (MPC)는 22.5 g/dL (참고치 25.5-29.5)로 감소되었다. 말초혈액도말에서 적혈구와 백혈구의 형태는 정상이었으나, 혈소판은 정상 혈소판에 비해 크기가 크고,

접 수 : 2005년 5월 2일                      접수번호 : KJLM1852  
수정본접수 : 2005년 8월 2일  
교 신 저 자 : 조 성 란  
우 443-721 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5  
아주대학교병원 진단검사의학과  
전화 : 031-219-5780, Fax : 031-219-5778  
E-mail : sungran@ajou.ac.kr

자주색의 과립을 거의 가지고 있지 않은 회색 혈소판이 다수 관찰되었다(Fig. 1). PT, aPTT, bleeding time (Duke법), 일반생화학 검사 및 뇨 검사들은 정상이었다. 이외에도 혈장내 fibrinogen, vWF 항원, ristocetin cofactor의 양도 정상이었다. 혈소판 응집능 검사에서 ristocetin (1.5 mg/mL)과 collagen (0.19 mg/mL)에는 정상 반응을 보였고, ADP (20  $\mu$ M)에는 1차 응집 반응만 보이고 2차 응집 반응은 없었으며, epinephrine (100  $\mu$ M)에는 응집 반응이 거의 없었다. 전자현미경 검사에서는 환자 혈소판의 과립 수가 정상혈소판에 비해 현저하게 감소되어 있었다(Fig. 2). 골수검사 결과 70%의 세포충실도를 보였고 이상소견은 관찰되지 않았다. 유세포분석기로 측정된 혈소판 표지자 검사상 CD62P는

비활성 상태에서 6% (대조군  $2 \pm 2$ ), 10  $\mu$ M thrombin receptor agonist peptide (TRAP) 및 20  $\mu$ M ADP 처리 후 활성 상태에서 각각 65% (대조군  $88 \pm 7$ ), 17% (대조군  $63 \pm 13$ )이었다. 환자의 아들, 딸, 언니, 조카에서 시행한 혈액검사 및 말초혈액도 말검사 소견상 혈소판 수, MPV, MPC, PCDW와 혈소판 모양은 모두 정상이었다.

고 찰

혈소판의  $\alpha$ -과립은 platelet factor 4 (PF4),  $\beta$ -thromboglob-

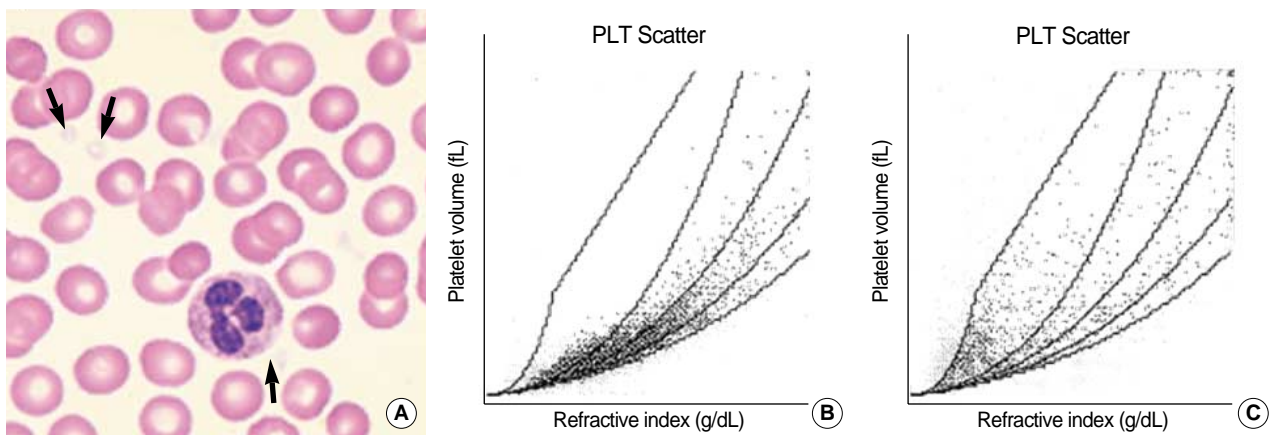


Fig. 1. Hematological findings of the GPS patient. (A) Peripheral blood platelets showing their large size and absence of normal cytoplasmic color (arrows) ( $\times 1,000$ ). (B) Scattergram of normal platelets using ADVIA 120. (C) Scattergram of platelets in GPS showing larger size and lower granularity than normal platelets.

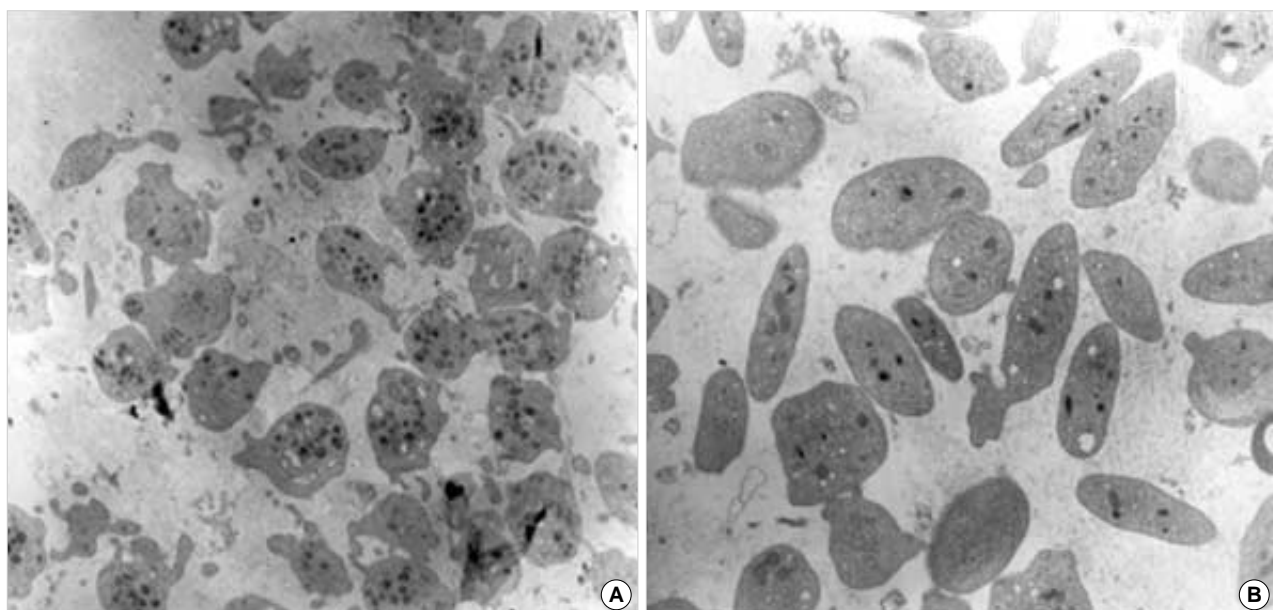


Fig. 2. Transmission electron microscopy images of platelets from normal (A) and GPS patient (B) with marked deficiency of  $\alpha$ -granules ( $\times 14,400$ ).

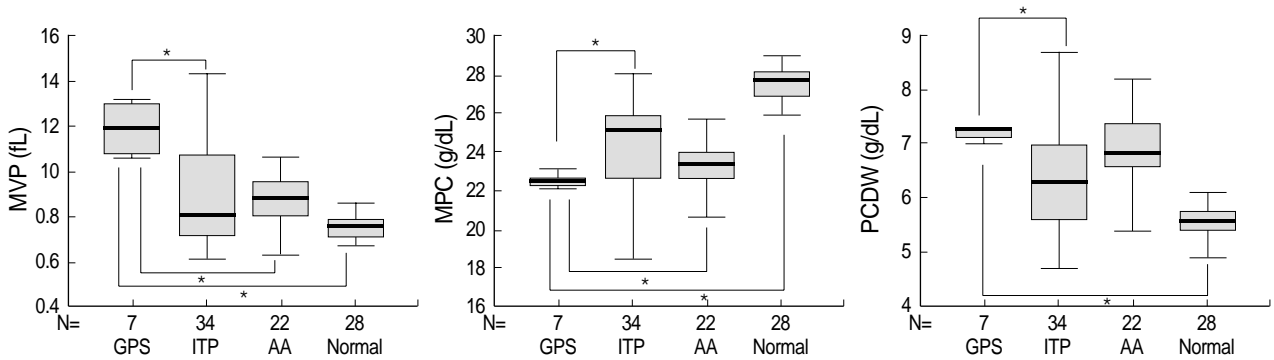


Fig. 3. Boxplots of MPC, MPV and PCDW showing significant difference between GPS case and normal, AA and ITP cases. *P*-values stem from the Mann-Whitney test. \**P*<0.05.

Abbreviations: GPS, gray platelet syndrome; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; AA, aplastic anemia.

ulin, fibrinogen, von Willebrand factor (vWF), fibronectin, platelet-derived growth factor (PDGF), thrombospondin, P-selectin (CD62) 및 세포내로 이입된 혈장단백인 albumin과 immunoglobulin 등을 함유하고 있어 혈전 형성과 상처 치유에 주요한 역할을 한다. GPS는  $\alpha$ -과립의 부족에 의한 질환으로 그 발현 기원이 다양하여 환자에 따라 상염색체 우성의 경우[2]도 있고 상염색체 열성의 경우[3]도 있을 뿐만 아니라 산발적으로 생기는 경우도 있다[4-6]. 본 증례의 환자는 31세의 여성으로 평소 건강하게 지내다가 내원 2달 전부터 잦은 멍과 점상출혈이 있었고 가족력 검사에서 모두 정상이었으므로 산발적인 발현으로 생각된다. GPS는 발현기원뿐 아니라 검사소견도 다양한 양상을 보이는데 혈소판 수는 정상부터 심한 감소까지[7] 보이고, 골수검사 결과도 정상에서부터 골수의 조절을 동반한 심한 골수섬유증을 보이는 경우까지 다양하다[3]. 혈소판 응집성 검사도 다양하여, 정상이거나 [8] ADP와 epinephrine 촉진반응에서는 2차 곡선이 나타나지 않고 저용량의 collagen 촉진반응에서는 반응이 전반적으로 감소되거나[9] thrombin에 대해서만 응집능이 감소되는 경우[10] 등이 있다. 송 등[1]이 보고한 예에서는 ADP, collagen에 대해서는 2차 곡선의 부재, epinephrine에는 정상반응, ristocetin에는 경미한 감소 반응을 보였다. 본 증례에서는 epinephrine에는 미약한 반응, ADP에는 2차 곡선의 부재, collagen과 ristocetin에는 정상 반응을 나타냈다. 20  $\mu$ M의 ADP는 weak agonist로 혈소판막 GP IIb/IIIa의 구조적인 변형을 유발하여 fibrinogen이나 vWF와 결합하여 응집을 유도하는데, 1차 반응곡선은 외인성 ADP에 의한 응집반응을 나타내고 2차 반응곡선은 혈소판내  $\alpha$  과립에서 유리되는 ADP에 의한 응집반응을 나타내는 것으로 2차 반응곡선이 없는 것으로 보아 ADP, fibrinogen과 vWF 등을 가진  $\alpha$  과립이 부족함을 알 수 있었다. 이는 본 환자의 혈소판을 인위적으로 활성화시켰을 때  $\alpha$  과립 내막에 있던 CD62P의 표현이 대조군에 비해 감소되어 있는 것으로도 확인할 수 있었다. 본 증례에서 혈장내 fibrinogen, vWF 항원, ristocetin cofactor는 정상이었는 데 이는 GPS의 다른 증례[1, 3, 6]에서도 관찰되는 소견으로 거대핵세포로부터 혈소판이 생성되는 과정에서 이러한 성분들이  $\alpha$  과립내로

유입되는 단계에 결함이 생겨[6, 11, 12] GPS가 발현된다는 것을 반증한다. 또한  $\alpha$  과립내로 들어가지 못한 성분들은 골수로 흘러들어 PDGF와 PF4 등에 의해 골수섬유증이 생길 수 있는데 [3, 12] 본 증례에서는 골수에 골수섬유증이 없었던 것으로 보아 이러한 성분들의 골수내 유입은 심하지 않은 것으로 사료된다. 위와 같이 다양한 검사소견을 보이는 GPS의 진단을 위해서는 일반 혈액검사, 말초혈액도말검사 및 초미세구조의 관찰을 위한 전자현미경 검사가 필요하다. 특히 일반혈액검사는 피검자와 검사자 모두에게 간단하고 경제적이며 편리한 방법으로 이를 통해 GPS에 상응하는 정보를 얻을 수 있다면 신속한 가진단을 할 수 있어 불필요한 검사를 줄일 수 있다.

Modified two-angle laser light scattering flow-cytometry 방식의 자동장비인 ADVIA 120 (Bayer Corporation, Tarrytown, NY, USA)는 side scatter와 forward scatter를 측정하여 혈소판의 과립도와 부피를 측정할 수 있다[13, 14]. 이 중 MPC는 refractive index를 측정하는 것으로 혈소판 내부 초미세구조의 기능이상을 선별할 수 있는 지수이다[13-15]. 또한 혈소판의 활성화로 과립내 성분들이 유리되면 MPC는 감소하고 이는 혈소판 활성화시 증가하는 CD62P의 발현정도와 역상관 관계이므로[14], MPC를 이용하면 혈소판의 성분과 기능 상태를 추측할 수 있다. 특히 혈소판 감소증이 있는 환자에서 MPC의 감소는 혈소판 내 과립생산의 저하를 의미하거나 부분적으로 과립 내 성분들이 유출되는 것을 의미한다[13].

저자들은 본 증례의 GPS 환자로부터 6개월 동안 7회 측정된 혈소판 지수들(MPC, MPV, PCDW)의 진단적 유용성을 검토하고자 정상군 28명, 재생불량성빈혈 환자군(Aplastic Anemia, AA) 22명, 특발성혈소판감소증(Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP) 34명의 혈소판 지수들과 비교하였다. 환자의 MPC는 22.1-23.1 (median 22.5) g/dL으로 정상군(22.1-28.9, 27.8)과 차이가 있었고 혈소판 감소증을 보이는 다른 질환군 즉, AA 환자군의 MPC (20.0-25.7, 23.4) 및 ITP 환자군의 MPC (18.5-28.0, 25.1)와 비교시에도 유의하게 감소된 값을 보여(Fig. 3) 혈소판 내 과립성분의 결함과 MPC의 감소가 밀접한 연관이 있음을 알

수 있었다[16]. 또한 two-angle light-scatter를 이용하여 MPV를 측정하는 경우 single-angle light-scatter 법이나 impedance 법으로 측정하는 경우보다 혈소판과 유사한 크기를 가진 단편에 의한 간섭을 배제할 수 있고 부피가 큰 혈소판도 누락되지 않아 상대적으로 혈소판만의 부피를 잘 반영한다[13, 14]. 본 증례에서 측정된 MPV는 10.6-13.1 (11.9) fL로 정상군(6.7-13.1, 7.6), AA 환자군(6.3-13.1, 8.9), ITP (6.1-14.3, 8.1) 환자군에 비해 높은 값을 보였다(Fig. 3). Platelet component distribution width (PCDW)는 MPC의 표준편차로 저장혈소판에서 과립병변을 반영하는 표지자[15]이다. 본 증례에서 관찰된 PCDW값은 6.5-8.0 (7.3) g/dL로 정상군(4.6-8.0, 5.6), ITP (4.7-8.7, 6.3) 환자군보다 증가된 소견을 보였고 AA 환자군(5.4-8.2, 6.9)과는 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

이상의 결과를 종합하여 볼 때 채혈 후 30분 이내에 시행한 일 반혈액검사결과에서 MPC가 23.1 g/dL 이하, MPV가 10.6 fL 이상 그리고 PCDW가 6.5 g/dL 이상이면 GPS를 의심할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 이 기준은 본 증례의 반복 검사결과를 토대로 한 잠정적인 기준으로 한계가 있으므로, 추후 다른 GPS 환자의 자료를 통합하여 혈소판 지수들의 진단적 유용성을 평가할 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

GPS는 일차지혈과정에 장애가 있는 질환으로 경도에서 중등도의 출혈성향, 혈소판 감소증, Wright-Giemsa 염색한 말초혈액도 말검사에서 회색 혈소판 및 혈소판  $\alpha$  과립의 결핍을 특징으로 하고 다양한 유전양상을 보인다. 저자들은 출혈성향을 주소로 내원한 31세 여자 환자를 GPS로 진단하였고 그 과정에서 MPC, MPV 및 PCDW의 진단적 유용성을 경험하였기에 보고하고자 한다.

## 참고문헌

- Song KS, Han SJ, Song JW, Sung HJ. A case of Gray platelet syndrome. *Korean J Hematol* 2003; 38: 68-72. (송경순, 한석주, 송재우, 성현주. Gray platelet syndrome 1예. *대한혈액학회지* 2003; 38: 68-72.)
- Mori K, Suzuki S, Sugai K. Electron-microscopic and functional studies on platelets in gray platelet syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1984; 143: 261-87.
- Falik-Zaccai TC, Anikster Y, Rivera CE, Horne MK 3rd, Schliamser L, Phornphutkul C, et al. A new genetic isolate of gray platelet syndrome (GPS): clinical, cellular, and hematologic characteristics. *Mol Genet Metab* 2001; 74: 303-13.
- Tyagi S and Saxena R. Gray platelet syndrome presenting as menorrhagia. *Int J Hematol* 2003; 77: 211-2.
- Nurden P, Jandrot-Perrus M, Combrie R, Winckler J, Arocas V, Lecut C, et al. Severe deficiency of glycoprotein VI in a patient with gray platelet syndrome. *Blood* 2004; 104: 107-14.
- Drouin A, Favier R, Masse JM, Debili N, Schmitt A, Elbim C, et al. Newly recognized cellular abnormalities in the gray platelet syndrome. *Blood* 2001; 98: 1382-91.
- Cramer EM, Savidge GF, Vainchenker W, Berndt MC, Pidard D, Caen JP, et al. Alpha-granule pool of glycoprotein IIb-IIIa in normal and pathologic platelets and megakaryocytes. *Blood* 1990; 75: 1220-7.
- Nieuwenhuis HK, Akkerman JW, Sixma JJ. Patients with a prolonged bleeding time and normal aggregation tests may have storage pool deficiency: studies on one hundred six patients. *Blood* 1987; 70: 620-3.
- Lages B and Weiss HJ. Biphasic aggregation responses to ADP and epinephrine in some storage pool deficient platelets: relationship to the role of endogenous ADP in platelet aggregation and secretion. *Thromb Haemost* 1980; 43: 147-53.
- Lages B, Sussman II, Levine SP, Coletti D, Weiss HJ. Platelet alpha granule deficiency associated with decreased P-selectin and selective impairment of thrombin-induced activation in a new patient with gray platelet syndrome (alpha-storage pool deficiency). *J Lab Clin Med* 1997; 129: 364-75.
- Rosa JP, George 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* 1987; 80: 1138-46.
- Robert IH, Samuel EL, et al. eds. *Blood principles and practice of hematology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003: 1068-72.
- Giacomini A, Legovini P, Gessoni G, Antico F, Valverde S, Salvadego MM, et al. Platelet count and parameters determined by the Bayer ADVIA 120 in reference subjects and patients. *Clin Lab Haematol* 2001; 23: 181-6.
- Macey MG, Carty E, Webb L, Chapman ES, Zelmanovic D, Okrongly D, et al. Use of mean platelet component to measure platelet activation on the ADVIA 120 haematology system. *Cytometry* 1999; 38: 250-5.
- Lim YA and Hyun BH. Evaluation of platelet parameters on the ADVIA 120 as the quality indicator for stored platelets. *Clin Lab Haematol* 2002; 24: 377-84.
- Jo SR and Lim YA. Evaluation of usefulness of MPV, MPC, PCDW for diagnosing of Gray platelet syndrome. *Korean J Lab Med* 2004; 24 (Suppl): S409. (조성란 및 임영애. Gray platelet syndrome 진단에 있어서 MPV, MPC, PCDW의 유용성. *대한진단검사의학회지* 2004; 24 (부록 2): S409.)