

그레이브스병과 동반된 전신성 경피증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실¹

이윤정 · 김미경 · 임동준 · 허기훈 · 백기현 · 강무일 · 조철수 · 이광우 · 박경신¹

A Case of Graves' Disease Associated with Systemic Sclerosis

Yune Jeong Lee, Mee Kyoung Kim, Dong Jun Lim, Ki Hoon Hur, Ki Hyun Baek,
Moo Il Kang, Chul Soo Cho, Kwang Woo Lee, Gyeong Sin Park¹

Department of Internal Medicine,
Department of Clinical Pathology¹, Catholic University, College of Medicine

ABSTRACT

Systemic sclerosis is associated with a broad spectrum of autoimmune thyroid diseases. The association between systemic scleroderma and hypothyroidism is well established. However, there have been very few reports concerning the association between hyperthyroidism and systemic scleroderma. We experienced a patient with Graves' disease who presented with muscle weakness and the patient was finally diagnosed with systemic sclerosis via pathological examination of the muscle. We describe here a rare case of systemic sclerosis associated with Graves' disease. (J Kor Endocrine Soc 22:220~224, 2007)

Key Words: Graves' disease, Systemic sclerosis, Total thyroidectomy

서 론

전신성 경피증은 림프구 침착과 다양한 장기의 섬유화를 특징으로 하는 질환으로 주로 피부, 신장, 심장, 폐, 소화기 계통의 장기에 섬유화가 진행된다. 병의 기전은 정확하게 밝혀져 있지 않지만, 자가항체에 의한 면역학적 기전으로 혈관 내피세포 손상과 섬유 모세포가 활성화되어 과도한 콜라겐이 조직 내에 침착되는 것으로 알려져 있다[1~2]. 갑상선 기능저하증과 전신성 경피증과의 관련성은 이미 여러 연구에서 밝혀진바 있으며, Gordon 등[3]은 전신성 경피증 환자의 부검 연구에서 갑상선의 섬유화 빈도가 일반인에 비해 높다는 결과를 보고한 바 있다[1~3]. 하지만, 그레이브스병과 전신성 경피증과의 연관성은 잘 알려져 있지 않다.

저자들은 그레이브스병으로 갑상선전절제술을 시행 받은 환자에서 전신성 경피증이 동반된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

첫 번째 입원

환 자: 김 O O, 여자, 33세

주 소: 전경부 종대 및 심계 항진

현병력: 2005년 9월부터 전경부 종대 및 심계 항진이 발생하였고, 점점 증상이 심해져 2006년 1월 본원 내분비내과에 입원하였다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박 분당 102회, 호흡수 분당 20회, 체온 37.8℃이었으며, 의식은 명료하였으나, 만성병색을 보였고, 결막은 약간 창백하였으며 공막의 황달소견은 없었다. 신체검사서 전경부의 70~80 g 미만성 갑상선종대소견을 보였다. 흉부청진에서 심음은 빠르나 규칙적이었고, 심잡음은 없었으며 양측 폐음은 깨끗하였다. 복부 및 사지 진찰에서는 특이 소견 없었다.

과거력: 25년 전 충수돌기염으로 충수절제술 시행 받은 병력이 있었다.

가족력: 갑상선 및 자가면역성 질환의 가족력은 없었다.

사회력: 특이사항 없었다.

접수일자: 2006년 11월 30일

통과일자: 2007년 3월 28일

책임저자: 이광우, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

검사실 소견: 백혈구 5,250 /mm³, 혈색소 12.4 g/dL, 혈소판 173,000 /mm³, 혈청 생화학검사서에서 BUN 12.8 mg/dL, creatinine 0.64 mg/dL, 총 단백 7.81 g/dL, 알부민 3.79 g/dL, AST 23 IU/L, ALT 21 IU/L, ALP 374 IU/L, CPK 78 IU/L (43~244 IU/L), LDH 301 IU/L, 총 빌리루빈 0.44 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.12 mg/dL, 총 콜레스테롤 123 mg/dL, 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 4.1 mEq/L, 칼슘 8.3 mg/dL, 인 3.4 mg/dL, 마그네슘 2.1 mg/dL의 소견을 보였다.

갑상선기능검사서에서 free T₄ 3.94 ng/dL(정상치: 0.78~1.94 ng/dL), 갑상선자극호르몬 0.19 mIU/L (정상치: 0.3~4.0 mIU/L), 항갑상선글로불린항체(antithyroglobulin antibody) 1474.4 IU/mL (정상치: 0~70.0 IU/mL), 항미크로솜항체 (antimicrosomal antibody) 1608.27 IU/mL (정상치: 0~100.0 IU/mL), 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린(thyrotropin binding inhibitory immunoglobulin: TBII) 32.4 U/L (정상치: 0~9 U/L)였다.

방사선 소견: ^{99m}Tc-갑상선스캔에서 다결절 갑상선종(Fig. 1) 소견을 보였다.

치료 및 경과: 갑상선기능항진증이 심하고 갑상선종이 매우 커서 수술을 시행하기로 계획하였으며, 약 3주간 methimazole 45 mg/일, propranolol 120 mg/일 및 Lugol-용액 3방울씩 1일 3회 투여로 전처치 후 갑상선 전절제술을 시행하였다. 갑상선 조직검사서에서 여포가 미만성 증식을 보이는 그레이브스병 배경에 결절성 하시모토 갑상선염이 동반되어 관찰되었다(Fig. 2A, B). 수술 후 부갑상선기능저하증에 의해 저칼슘혈증성 경련이 발생하였으며, 당시 혈청 칼슘 5.2 gm/dL, 인 4.1 mg/dL, iPTH 9.63 pg/mL (정상치: 13~54) 소견 보여 칼슘 정맥 주사 및 calcitriol보충으로 교정하였다. levothyroxine 0.15 mg/일, calcium carbonate 4.5 g/일, calcitriol 1 µg/일 투여하면서 내분비내과에서 경과 관찰하기로 하고 퇴원하였다.

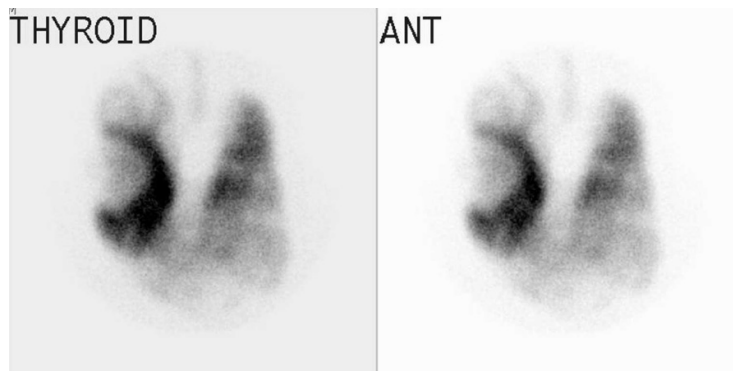


Fig. 1. ^{99m}Tc thyroid scan. ^{99m}Tc thyroid scan shows diffuse enlargement of both thyroid gland and uneven uptake of ^{99m}Tc. There are multinodular goiter. There are variable sized cold areas in both thyroid lobe.

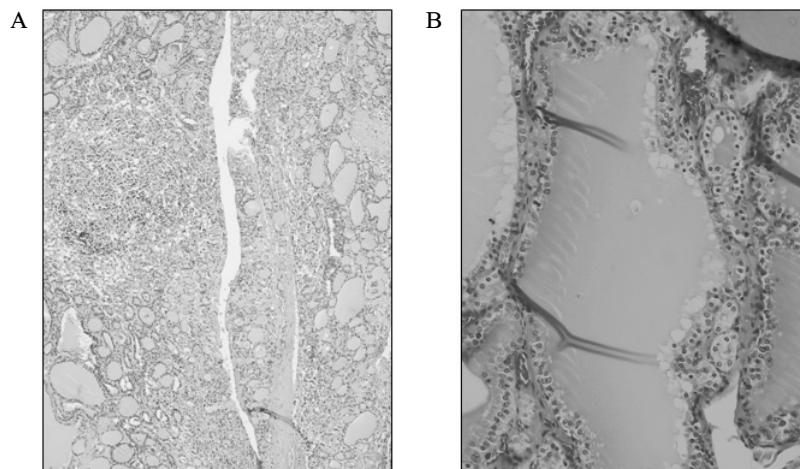


Fig. 2. Histology of thyroid. A, There is nodular Hashimoto's thyroiditis (H&E, ×40); B, There are diffuse hyperplastic follicles of background Graves' disease (H&E, ×100).

두 번째 입원

주 소: 전신의 경피성 피부변화, 근력저하 및 전신 피로감

현병력: 수술 2주 후 전신피부, 특히 아래팔과 정강이 부위의 경피성 변화와 근력저하가 양측성으로 발생하였고 이로 인한 보행장애가 있어 2006년 4월 다시 입원하였다.

검사실 소견: 백혈구 5,220 /mm³, 혈색소 8.2 g/dL, 혈소판 213,000 /mm³, 적혈구 침강속도(ESR) 52 mm/hr, C-반응단백 0.94 mg/L, 류마티스 인자 9.8 IU/mL이었다. 혈청 생화학검사서 칼슘 7.0 mg/dL, 인 3.7 mg/dL, BUN 11.2 mg/dL, creatinine 0.72 mg/dL, 총 콜레스테롤 181 mg/dL, 총 단백 7.98 g/dL, 알부민 3.89 g/dL, AST 41 IU/L, ALT 22 IU/L, ALP 261 IU/L, CPK 1624 IU/L (43~244 IU/L), LDH 581 IU/L, 총 빌리루빈 0.61 mg/dL, 직접빌리루빈 0.13 mg/dL, 혈청 나트륨 140 mEq/L, 혈청 칼륨 3.7 mEq/L, 혈청 마그네슘 2.1 mg/dL의 소견을 보였다.

면역 혈청 검사에서 항핵항체(ANA) 양성(speckled pattern, 역가 1:40), anti-PM/ScI항체 양성, anti-double strands-DNA 항체 음성, anti-centromere항체 음성, anti-Jo-1항체 음성 소견 보였다. 갑상선기능검사서 free T₄ 1.07 ng/dL(정상치: 0.78~1.94 ng/dL), 갑상선자극호르몬 0.37 mIU/L(정상치: 0.3~4.0 mIU/L), 항갑상선글로불린항체 335.19 IU/mL(정상치: 0~70.0 IU/mL), 항미크로솜항체 1051.61 IU/mL(정상치: 0~100.0 IU/mL), 갑상선자극호르몬결합억제면역글로불린 23.86 U/L(정상치: 0~9 U/L)였다.

폐기능검사는 FVC 79%, FEV₁ 85%, FEV₁/FVC 110%, DLCO 73%로 경한 확산장애 소견을 보이고 있었다.

방사선 소견: 흉부 방사선검사와 흉부 고해상 컴퓨터단층촬영에서 특이 소견은 보이지 않았다.

피부 조직병리 소견: 피부 생검 조직에서 진피 전층에 걸쳐 콜라겐 섬유 다발의 경화변성과 더불어 피부 부속기는 위축되어 있으며, 상부 진피에서는 혈관주위에 소수의 림프

구 침윤이 관찰되었다(Fig. 3A). 근막 및 골격근 다발 사이의 섬유결합조직에서도 경화성 변화를 보였다(Fig. 3B).

치료 및 경과: 그레이브스병으로 갑상선 전절제술 후 전신의 경피성 변화와 전신쇠약감 및 근력저하로 인하여 계단 오르기가 힘든 증상이 발생하여 전신성 경피증을 의심하게 되었다. 전층 피부조직검사를 대퇴부에서 시행하였으며 조직학적으로 경피증의 소견을 확인할 수 있었다. 프레드니솔론 15 mg과 Bucillamine 200 mg을 투여하여 피부병변은 점차 호전되는 양상을 보이고 있으며 외래에서 프레드니솔론은 5 mg까지 점차 감량하였다.

고 찰

본 증례는 그레이브스병으로 진단받고 갑상선전절제술을 시행 받은 뒤 전신의 경피성 피부변화 및 근력약화 등의 증상이 발현되어, 피부 전층 조직검사를 통하여 전신성 경피증으로 진단한 경우이다. 최근 Biro 등[4]이 1,517명의 전신성 자가면역질환 환자를 대상으로 자가면역 갑상선질환과의 연관성을 분석하였는데, 전신성 자가면역질환 환자 중 5.7% (86명)에서 하시모토 갑상선염이, 2.6% (39명)에서 그레이브스병이 동반되었다. MCTD (multiple connective tissue disease)와 쇼그렌 증후군에서 자가면역 갑상선 질환을 가장 많이 동반하였으며, 전신성 경피증의 경우 119명을 분석한 결과 5명(4.2%)이 하시모토 갑상선염, 4명(3.4%)이 그레이브스병을 동반하였다. 반대로 170명의 하시모토 갑상선염 환자와 256명의 그레이브스병 환자에서 전신성 자가면역질환 동반 유무를 분석하였는데, 하시모토 갑상선염의 경우 86명(50.6%), 그레이브스병의 경우 40명(15.6%) 환자에서 전신성 자가면역질환을 동반하였다. 전신성 경피증을 동반하는 경우는 하시모토 갑상선염 환자 중 4명(2.4%) 그레이브스병 환자 중 5명(2.0%)이었다[4].

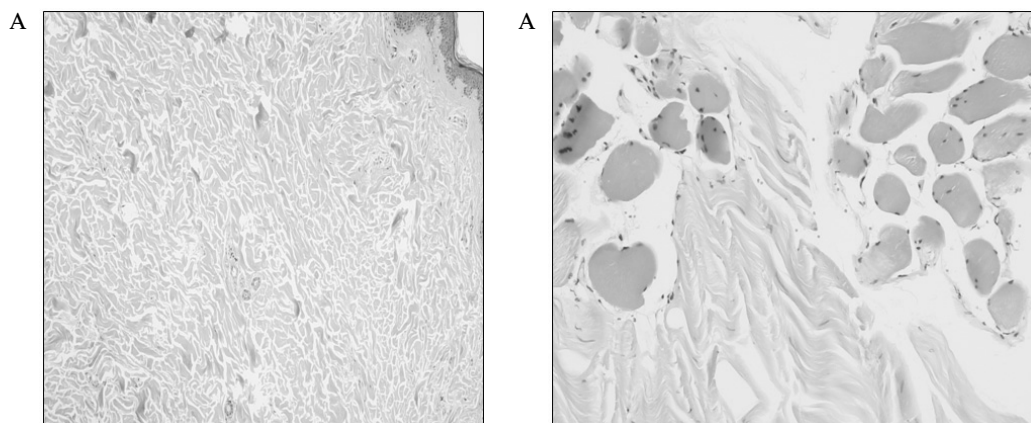


Fig. 3. Histology of skin biopsy. A, There are hyalinized collagen bundles with atrophic adnexa and perivascular lymphoid infiltration (H&E, ×40); B, There is hyalinized intermysial fibrous tissue (H&E, ×100).

이렇듯 전신성 자가면역질환과 자가면역 갑상선질환은 밀접한 관련을 갖고 있는데, 그 중 전신성 경피증과 그레이브스병이 동반되어 나타날 수 있다는 것을 기억해 두어야 한다. 왜냐하면 이 두 질환의 증상과 임상양상이 때때로 유사해서 적절한 진단과 그에 따른 적절한 치료가 지연될 수 있기 때문이다. 전신 쇠약감, 피로, 설사, 체중감소, 심계항진, 호흡곤란, 근육병증 등이 공통된 증상일 수 있는데, 두 질환에서 발생 기전이나 동반 증상은 차이를 보일 수 있다. 예를 들면 그레이브스병에서는 설사라기보다는 정상 형태의 변을 자주 보는 것에 해당되며 오심이나 구토, 복통은 잘 동반되지 않고, 많이 먹지만 체중이 감소하는 양상을 보인다. 이에 비해 전신성 경피증의 경우에는 주로 위장관 운동의 감소에 따른 흡수 장애로 설사 및 체중감소가 생기게 되며 오심과 구토, 복통이 잘 동반된다. 호흡곤란의 경우도 그레이브스병에서는 호흡근육의 약화나 대사 요구량의 증가에 따른 생리적 상태의 변화로 노작성 호흡곤란을 보이지만, 전신성경피증의 경우에는 간질성 폐섬유증이나 폐고혈압과 같이 폐의 기질적인 문제로 노작성 호흡곤란이 생기게 된다[5~10].

본 증례에서는 그레이브스병과 전신성경피증이 공존해 있다가 수술 후에 갑상선 기능이 정상으로 되면서 그레이브스병에서 특징적인 따뜻하고 축축한 피부, 연하고 고운 피부가 사라지고, 그 동안 잠재해 있던 경피성 피부변화가 나타난 것으로 추정된다. 따라서, 그레이브스병으로 진단되면 다른 자가면역성 질환의 동반 여부에 대한 추가 검사를 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

전신성 경피증과 그레이브스병이 동반되는 병리기전에 대해서 많은 추정들이 있어왔다.

항 갑상선 자가 항체와 다른 조직이나 기관의 자가 반응성 T 세포가 서로 교차 반응해서 두 질환이 동반된다는 보고가 있으며[11], 최근에는 유전학적 측면이 두 질환의 관련된 인자로 대두되고 있다. 최근 한국인에서 그레이브스병의 발현과 HLA-DR 사이에 연관성이 있는지 여부와 한국에서 전신성 경피증의 임상적 발현과 HLA-DR과의 연관성을 확인하기 위한 국내연구가 각각 보고되었다[12,13]. HLA-DRB1*0803-DQB1*0601과 DRB1*1602-DQB1*0502가 한국인 환자에서 그레이브스병 발현과 연관이 있으며[12], 전신성 경피증은 HLA-DRB1*15 대립유전자와 연관이 있다고 보고하여[13], 각 질환의 유전학적 연관성을 추정할 수 있었다.

이 환자의 경우 갑상선전절제술 시행 후 제거된 갑상선 조직병리 소견에서 여포가 미만성으로 증식을 보이는 그레이브스병 배경에 결절성 하시모토 갑상선염이 동반되어 관찰되었다. 원래 그레이브스병과 하시모토 갑상선염은 각기 다른 병인과 임상양상을 가지는 자가면역 갑상선질환으로 생각되어 왔으나, 한 환자에서 두 질환이 동시에 발생된 예

들이 많이 보고되면서 두 질환의 연관성에 대해서 관심을 가지게 되었고[14], 이후 그레이브스병의 경과 중 자발적인 갑상선 기능저하가 발생하는 경우 환자의 갑상선조직에서 하시모토 갑상선염이 동반되어 있는 것을 관찰하였다[14~15].

본 증례는 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 전신성 경피증의 세 가지 자가면역질환이 동반된 환자로 각각 질병의 병인이 정확히 밝혀져 있지는 않지만 서로 연관되어 있을 것으로 생각된다.

요 약

전신성 경피증은 여러 종류의 갑상선 질환과 관련되어 있다. 그 중 전신성 경피증과 그레이브스병이 동반된 경우는 드물지만, 이 두 질환의 증상과 임상양상이 때때로 유사해서 적절한 진단과 그에 따른 적절한 치료가 지연될 수 있기 때문에 서로 연관된 질환으로 인식하는 것이 중요하다. 저자들은 33세 여자환자로 그레이브스병으로 진단 받고 갑상선전절제술로 치료한 환자에서 전신성 경피증이 동반된 드문 증례를 경험하였으며, 또한 이 환자의 갑상선 조직검사서 특이하게 그레이브스병과 하시모토 갑상선염 소견이 동시에 관찰되어 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Kucharz EJ: Thyroid disorders in patients with progressive systemic sclerosis: A review. Clin Rheumatol 12:159-161, 1993
2. Rake G: On the pathology and pathogenesis of scleroderma. Bull Johns Hopkins Hosp 48:212-227, 1931
3. Gordon MB, Klein I, Dekker A, Rodnan GP, Medsger TA Jr: Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: Increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. Ann Intern Med 95:431-435, 1981
4. Biro E, Szekanecz Z, Czirkak L, Danko K, Kiss E, Szabo NA, Szucs G, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bako G: Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. Clin Rheumatol 25:240-245, 2006
5. Shoaleh-var M, Momtaz AH, Jamshidi C: Scleroderma and hyperthyroidism, Report of a case. JAMA 235: 752-753, 1976
6. Ward JA, Mendeloff J, Coberly JC: Hyperthyroidism followed by scleroderma. JAMA 237:1123, 1977
7. Nicholson D, White S, Lipson A, Jacobs RP,

- Borenstein DG: Progressive systemic sclerosis and Graves' disease. Report of three cases. Arch Inter Med 146:2350-2352, 1986
8. Anzai H, Tajima S: Systemic scleroderma Associated with Graves' disease. J Dermatol 23:896-898, 1996
9. Yamada T, Iizuka K, Yuasa K, Saeki S, Abe T, Sakurai S: A case of chronic hepatitis complicated with progressive systemic sclerosis and Graves' disease. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 82:2850-2854, 1985
10. Hatakeyama M, Miyagi J, Takeda A, Masuyama J, Sumiya M: A case of progressive systemic sclerosis complicated with polymyositis and Graves' disease. Ryumachi 23:155-162, 1983
11. Masuko-Hongo K, Kato T: The association between autoimmune thyroid diseases and rheumatic diseases: a review. Nippon Rinsho 57:1873-1877, 1999
12. Park MH, Park YJ, Song EY, Park H, Kim TY, Park DJ, Park KS, Cho BY: Association of HLA-DR and -DQ genes with Graves disease in Koreans. Hum Immunol 66:741-747, 2005
13. Joung CI, Jun JB, Chung WT, Song GG, Choe JY, Chang HK, Yoo DH: Association between the HLA-DRB1 gene and clinical features of systemic sclerosis in Korea. Scand J Rheumatol 35:39-43. 2006
14. Hong SB, Kim MS, Lee KW, Kim MR, In HH, Kim KR, Cho YU, Joo YC: Graves' disease associated with Hashimoto's thyroiditis. J Kor Soc Endocrinol 11:182-188, 1996
15. Wood LC, Ingbar SH: Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents. J Clin Invest 64:1429-1436, 1979