

## A Case of Type III Autoimmune Polyglandular Syndrome

Sangeon Gwoo, Young Sik Choi, Bu Kyung Kim, Yo Han Park, Keun Tae Kim, Jun Seop Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

### 제3형 자가면역성 다선 증후군 1예

구상진·최영식·김부경·박요한·김근태·이준섭

고신대학교 의과대학 내과학교실

The autoimmune polyglandular syndromes (APS) are groups of syndromes comprising a combination of endocrine and nonendocrine autoimmune diseases. Among of those four types of APS, the main characteristics of the 3 APS are autoimmune thyroid diseases associated to other autoimmune diseases, excluding Addison's disease. Type 3 APS are also subdivided into 3A, 3B, 3C, and 3D. Recently, we experience a case of APS manifesting 3A, 3C, and 3D subtype. A 28-year-old woman developed type I diabetes. According to her medical history, she had Graves' disease, vitiligo, autoimmune hemolytic anemia and systemic lupus erythematosus (SLE). The antoantibodies associated with Graves' disease, SLE, and type I diabetes showed positive findings. We report this case with literatures review.

**Key Words:** Autoimmune polyglandular syndromes, Graves' disease, Systemic lupus erythematosus, Type I diabetes

자가면역성 다선 증후군은 여러 내분비선 장애와 자가면역질환이 동반된 경우로,<sup>1</sup> 1855년 특발성 부신피질 기능저하증에 악성빈혈과 백반증이 동반된 것이 Addison에 의해 처음으로 기술되었다. 1980년 Neufeld 등은 자가면역성 다선 증후군을 1, 2, 3형으로 분류하였으며,<sup>2</sup> 최근 4형을 추가하여 분류하기도 한다.<sup>3</sup> 제1형은 소아에서부터 발병되기 시작하며 피부점막 칸디다증, 부갑상선 기능저하증과 부신피질 기능저하증 등을 특징으로 하고, 제2형은 Schmidt 증후군이라고 불리기도 하며, 성인에서 주로 나타나고 부신피질 기능저하증, 갑상선염, 제1형 당뇨병 등을 보인다.<sup>4</sup> 제3형은 1형과 2형과 달리 부신피질 기능저하증(아디슨병)은 동반되지 않고, 자가면역 갑상선질환과 그 외 다른 자가면역성 질환이 동반된 경우이고, 제4형은 위에 언급된 부신피질기능저하와 자가면역 갑상선질환

등의 질환이 포함되지 않는 질환들이 동반된 경우를 말한다.<sup>2,3</sup> 국내에서도 제3형 자가면역성 다선 증후군이 7예 보고되어 있으나,<sup>5-7</sup> 그레이브스병, 백반증, 자가면역성 용혈성빈혈, 전신성 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 제1형 당뇨병을 동반한 예는 보고되어 있지 않다.

저자들은 최근 그레이브스병, 백반증이 동반된 SLE 환자에서 제1형 당뇨병이 발생한 제3형 자가면역성 다선 증후군을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

환자: 이 ○ 주, 28세 여자

주소: 다음, 다갈, 다뇨를 동반한 체중 감소

**Corresponding Author:** Young Sik Choi, Department of Internal medicine, College of Medicine, Kosin University, 34 Amnamdong, Seo-gu, Busan, 602-702, Korea  
TEL: +82-51-990-6102 FAX: +82-51-990-3005 E-mail: yschoi@kosinmed.or.kr

**Received:** February 23, 2012  
**Revised:** March 26, 2012  
**Accepted:** April 20, 2012

현병력: 환자는 2008년 3월 본원에서 전신성 홍반 루푸스(SLE)으로 치료 중 내원 2개월 전부터 다음, 다갈, 다뇨를 동반한 체중 감소가 있어 시행한 검사에서 고혈당을 보여 본원으로 전원되어 입원하였다.

과거력: 1996년 본원 소아과에서 그레이브스병으로 진단 받고 치료 중이었으며, 당시 피부에 백반증이 있어 치료하였다. 1999년에는 자가면역성 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)으로 치료를 받았다. 환자는 2008년 3월 17일 오심과 구토증상을 주사로 본원을 방문하였으며, 환자 내원 당시 안면의 얼굴의 나비모양 발진(Malar rash)이 있었고 구강 내에 무통성의 궤양들이 관찰되었다. 당시 검사에서 항핵항체 양성(1:160, homogenous pattern), 항-dsDNA 항체 양성(1:160), 항-RO 항체 양성(+++), 항 cardiolipin 항체 IgG는 79.0 GPL U/mL, 항 cardiolipin Ab IgM은 57.0 MPL U/mL로 각각 상승되어있었으며, lupus anticoagulant 항체는 양성이었다. CH50은 10.9 mg/mL, C3는 66.2 mg/dL, C4는 8.9 mg/dL로 각각 감소되어 있었다. 24시간 단백뇨는 1,386 mg으로 전신성 홍반 루푸스의 미국류마티스학회 분류기준(1997년 개정)을 만족하였으며, 신 생검에서 초점사구체신염(Focal Glomerulonephritis)으로 루푸스 신염 classification III에 합당소견을 보였다. 당시 이에 대하여 스테로이드 충격요법을 사용하였으며, 이후 외래 통원 진료 및 추적관찰 시행하며 Steroid, MMF, Hydroxy-

chloroquine으로 조절 중에 있었다.

가족력: 특이사항 없음

진찰소견: 내원 당시 신장은 160 cm, 체중은 35.8 kg이었으며, 혈압 100/70 mmHg, 맥박 60회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36°C였다. 만성 병색에 허는 말라있었으며, 피부의 탄력성은 떨어져 있었으나 의식은 청명하였다. 경부에서 임파선이나 종괴는 만져지지 않았으며, 흉부소견 및 복부소견에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 하지의 부종은 없었으며, 사지 및 신경학적 검사에서 특이소견은 관찰되지 않았다. 안저검사에서도 이상소견은 관찰되지 않았다.

검사소견: 일반혈액검사에서 혈색소치 13.7 g/dL, 적혈구 평균 용적 38.6%, 백혈구 3,900/mm<sup>3</sup>, 혈소판 220,000/mm<sup>3</sup>였다. 환자 당화혈색소는 11.6 %였으며, 공복혈당은 259 mg/dL, 혈청 인슐린은 2.74  $\mu$ U/mL, c-peptide는 0.62 ng/mL였다. 혈중 항 glutamic acid decarboxylase (GAD) 항체는 22.29 U/mL (정상치 1.0 이하)로 높게 검출되었다. 혈중 요소질소 16 mg/dL, 크레아티닌 0.4 mg/dL, 나트륨 130 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 총 빌리루빈 1.7 mg/L, 직접 빌리루빈 0.4 mg/L, 알칼리성 포스파타제 99 IU/L, AST 23 IU/L, ALT 33 IU/L였다. 소변검사에서 요비 중 1.037, 요당은 3+였으며, 케톤체는 5 mg/dL로 미약하게 검출되었다. 혈청 부신피질 자극 호르몬은 40.5 pg/mL, cortisol은 18.46  $\mu$ g/dL였다. 급속 부신피질 자극 호르몬 자극검사(Rapid ACTH stimulation test)에서

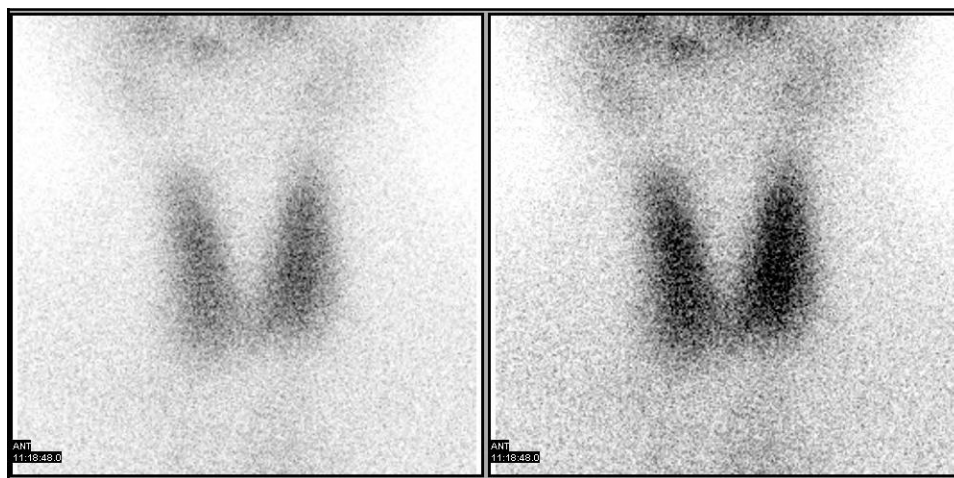


Fig. 1. Thyroid scan showed diffuse uptake of radio iodine.

cortisol 수치는 모두 20  $\mu\text{g/dL}$  이상으로 부신피질 기능부전 소견은 보이지 않았다. 그레이브스병 치료 중이던 2008년 시행한 갑상선기능검사에서 T3 188.06 ng/dL, 유리T4 1.44 ng/dL, TSH 0.127  $\mu\text{IU/mL}$ , TSH 수용체 항체 36.6%였으며, 항미크로솜 항체 544.1 U/mL, 항티로글로불린 항체 366.0 U/mL이었으며, 내원 당시 methimazole 5 mg qd로 치료 중 시행한 갑상선기능검사에서 T3 69.86 ng/dL, 유리T4 1.14 ng/dL, TSH 0.971  $\mu\text{IU/mL}$ 였다.

방사선학적소견: 흉부 X-선 촬영상 특이소견은 관찰되지 않았으며, 갑상선 초음파 상에서도 특이할만한 이상소견은 관찰되지 않았다.

갑상선 스캔: 1996년 그레이브스병 치료 당시 시행한 갑상선스캔 검사에서 방사성요오드가 미만성으로 섭취된 것을 관찰할 수 있다(Fig. 1).

치료 및 경과: 입원 후 인슐린으로 치료 후 혈당치 및 임상증상이 호전되었고, 외래에서 당뇨병은 인슐린으로 그레이브스병 및 SLE에 대해서는 투약 치료하며 추적관찰 중이다.

## 고 찰

제3형 자가면역성 다선 증후군은 아디슨병과 부갑상선 기능저하증을 제외한 다른 자가면역질환이 동반되는 경우로, 그레이브스병, 하시모토갑상선염, 일차성 점액수종 등의 자가면역성 갑상선질환을 가진 환자에서 제1형 당뇨병 등의 내분비질환이 동반된 경우 3A형, 악성빈혈, 자가면역성 간질환이 동반된 경우 3B형, 백반증 등의 피부질환과 신경근육계 자가면역질환이 있는 경우 3C형, SLE, 류마티스 관절염, 용혈성빈혈, ITP 등 교원질, 혈관 및 혈액질환이 동반된 경우 3D형으로 세분하여 분류하기도 한다.<sup>3</sup> 본 증례의 경우 아디슨병이 동반되지 않았고, 자가면역 갑상선질환 중 그레이브스병이 동반되어 제3형 자가면역성 다선증후군이며, 제1형 당뇨병, 백반증, 자가면역성 용혈성빈혈, ITP, SLE가 동반되어 3A, 3C, 3D형이 동일한 환자에서 발생된 것으로 생각된다.

자가면역성 다선 증후군의 원인으로는 자가면역 기전에 의한 각 장기의 파괴와 장기 특이성 체액성 자가면역기전에 의한 자가항체 생성 및 사람 백혈구 항원(human

leukocyte antigen)과의 연관성 등이 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>1-3</sup>

Dittmar 등<sup>8</sup>의 연구에 의하면 내분비 장애를 가진 15,000명의 환자를 선별한 결과 1%인 150명에서 자가면역성 다선증후군이 발견되었으며, 이중 75%가 여성이었다고 한다. 이들 150명을 장기간 추적 관찰한 결과 제2형 자가면역성 다선증후군과 관련된 질환들이 수년에서 수십 년에 걸쳐 하나씩 발현되었다고 한다. 그중 가장 흔한 조합은 제1형 당뇨병과 자가면역성 갑상선질환으로 41%이었으며, 그 다음으로 자가면역성 갑상선질환과 아디슨병이 14.6%, 제1형 당뇨병과 백반증 9.9%, 자가면역성 갑상선질환과 백반증 9.9%, 제1형 당뇨병, 자가면역성 갑상선질환, 악성빈혈 5.3%, 제1형 당뇨병과 아디슨병이 3.3% 순이었다. 본 증례도 먼저 그레이브스병이 발생하였고, 3년 후 자가면역성 용혈성 빈혈이 발생하였으며, 12년 후에 SLE가 진단되었고, 15년 후에 제1형 당뇨병이 발생된 경우로, 자가면역성 다선증후군이 오랜 시간에 걸쳐 발생하는 것을 알 수 있었다.

그레이브스병은 대표적 자가면역 갑상선질환으로 갑상선 자극호르몬 수용체항체에 의해 발생된다. 본 증례의 경우에도 갑상선 자극호르몬 수용체항체가 증가되어 있었으며, 또한 항미크로솜 항체와 항티로글로불린 항체가 양성반응을 보여, 그레이브스병에 자가면역성 갑상선염이 동시에 발생되었을 가능성이 높다. 그레이브스병은 내당능을 악화시키며, 포도당 생성을 증가시키고, 인슐린에 대한 반응을 악화시키므로 그레이브스병이 있는 경우 인슐린 요구량이 증가하므로, 당뇨병이 동반된 경우 이런 점에 유의할 필요가 있다.

SLE는 다양한 자가항원에 대한 자가항체가 존재하여 피부, 신장, 신경계, 폐, 심장, 조혈기관, 근육과 관절을 침범하여 염증반응과 조직 손상을 초래하는 질환으로, 환자의 90%가 여성이고, 50%에서 15-20세에 첫 증상을 보이며, 대부분 15-44세 사이에 발병한다.<sup>9</sup> 본 증례의 경우도 여성이며, SLE는 25세에 진단이 되었으나, 16세 때에 자가면역성 용혈성빈혈과 특발성 혈소판 감소증을 보인 것을 볼 때, 그 당시 루푸스가 동반되어 있었을 것으로 추정된다. SLE 환자의 30%에서 제2, 제3의 자가면역질환이 동반된다고 한다.<sup>10</sup>

SLE에 동반되는 자가면역질환 중 제1형 당뇨병은 신증과 말초 신경병증 등의 만성합병증이 동반되는데, 이는 SLE에 의해 발생하는 신증을 더욱 악화시킬 수 있고, SLE에 동반되는 말초신경병증과 감별이 어려울 수 있다. 또한 SLE 치료에 사용되는 스테로이드제는 혈당조절을 불량하게 할 수 있으므로 당뇨병이 동반된 경우에는 혈당조절에 주의를 요한다. Cortes 등<sup>11</sup>의 연구에 의하면 485명의 SLE 환자에서 당뇨병이 9예 동반되었으며, 그중 제1형 당뇨병이 3예, 제2형 당뇨병은 4예, 스테로이드 유발성 당뇨병은 2예로, SLE에서 제1형 당뇨병은 매우 드물게 동반되는 것을 알 수 있다.

제1형 당뇨병은 인슐린을 생성하는 췌장의 베타세포가 자가면역에 의해 파괴되어 발생하는 질환으로, 특징적으로 췌도세포 항체(islet cell antibody, ICA)나 항 glutamic acid decarboxylase (GAD) 항체 등의 베타세포에 대한 항체가 존재한다. 제1형 당뇨병에 병발하는 자가면역성 다선 증후군 중 하시모토 갑상선염은 15-30%에서 동반되며, 그레이브스병은 6-10%, 악성빈혈은 5-10%에서, 아디슨병은 0.5% 정도 동반된다고 한다.<sup>12</sup> Driessche 등<sup>13</sup>은 제1형 당뇨병환자에서 자가면역성 다선 증후군의 동반 여부를 파악하기 위해서는 여러 자가면역질환에 대한 자가항체 검사를 이용하여 선별검사를 제안하고 있다. 본 증례에서도 항 GAD 항체가 양성 소견을 보였다.

백반증은 일반 인구에서는 약 0.5% 정도의 유병률을 보이나, 자가면역질환이 있는 경우 10-30%에서 백반증이 동반된다고 한다.

본 증례의 경우는 제3형 자가면역성 다선증후군으로 그레이브스병, 백반증, 자가면역성 용혈성빈혈, ITP, SLE가 동반된 환자에서 제1형 당뇨병 발생한 경우로 자가면역성 다선 증후군 3A, 3C, 3D형이 동일한 환자에서 발생된 드문 예이다.

## 참고문헌

1. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:270-7.
2. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune disease. In A Pinchera, D Doniach, GF Fenzi, L Baschieri (eds). *Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders* 1980, New York: Academic Press 357-65.
3. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 2003;74:9-33.
4. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009;161:11-20.
5. Eui Tae Jung, Jae Hong Park, Do Hyeong Kim, Byoung Oh Jeong, Kyung Soo Ko, Byoung Doo Rhee. A Case of Polyglandular Autoimmune Syndrome. *J Korean Soc Endocrinol* 1995;10:418-23.
6. Sang Im Yoon, Seong Suk Kim, Chi Un Song, Ki Yang Seong, Min Ho Shong, Sam Yong Kim, et al. Polyglandular Autoimmune Syndrome - A case of Polyglandular Autoimmune Syndrome presenting Graves'Disease, Pernicious Anemia and Insulin Dependent Diabetes Mellitus- *J Korean Soc Endocrinol* 1993;8:211-6.
7. Youg Ju Park, Chun Hee Koo, Min Ho Cin, Jeong Yim Lee, Tae Yong Park, Eun Sil Kim, et al. Cases of Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III. *Korean J Medicine* 1995;48: 836-41.
8. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2983-92.
9. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
10. Chambers SA, Charman SC, Rahman A, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a multiethnic cohort of patients with systemic lupus erythematosus with reference to damage and mortality. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1173-7.
11. Cortes S, Chambers S, Jerónimo A, Isenberg D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus - analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus* 2008;17:977-80.
12. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79.
13. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med* 2009;67:376-87.