

월슨병 환자에서 다발성 섬유선종을 동반한 거대유방증 1예

가톨릭대학교 성가병원 외과학교실

김훈혁 · 성기영 · 백종민 · 이도상 · 김 욱 · 박일영 · 원종만

Macromastia with Multiple Fibroadenomas in a Wilson's Disease Patient

Hoon Hyuk Kim, M.D., Gi Young Sung, M.D., Jong Min Baek, M.D., Do Sang Lee, M.D., Wook Kim, M.D., Il Young Park, M.D. and Jong Man Won, M.D.

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism in individuals with mutant ATP7B genes. Impairment of normal excretion of hepatic copper results in toxic accumulation of the metal in liver, brain and other organs. Clinical manifestations include hepatic, neurologic or psychiatric disturbances. Penicillamine, as a chelator of copper, is the drug of choice in the treatment of Wilson's disease but after treatment of penicillamine, granulocytopenia, thrombocytopenia, the nephrotic syndrome, Goodpasture's syndrome, pemphigus vulgaris or pleural effusion may supervene. We report a case of macromastia with multiple fibroadenomas in a patient who was treated with penicillamine for Wilson's disease. (*Korean J Endocrine Surg* 2004;4:115-118)

Key Words: Wilson's disease, Penicillamine, Macromastia
중심 단어: 월슨병, 페니실라민, 거대유방증

Department of Surgery, Holy Family Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine

서 론

월슨병(Wilson's disease)은 유전자 돌연변이에 의한 미량 원소인 구리(copper) 대사의 이상으로 발병하며, 구리가 간, 뇌 또는 장기에 축적되어 증상을 일으킨다. 치료약제로는 페니실라민(penicillamine)이 주로 사용되고 있으며 이 약제에 의한 부작용으로 발생한 거대유방증은 국외에서는 보고

된 바 있으나 아직까지 국내에서는 보고가 없으며, 증상은 환자들마다 다양하고, 아직까지 페니실라민의 사용이 어떤 기전으로 거대유방증을 일으키는지는 밝혀지지 않았다.

저자들은 월슨병으로 페니실라민으로 치료를 받고 있는 18세 여자 환자에서 임신과 인공유산 후 발생한 다발성 섬유선종을 동반한 거대유방증을 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 이○람, 여자, 18세

주 소: 유방 양측에 촉진되는 다발성 종괴를 동반한 거대유방증

현병력: 환자는 내원 3년 전 월슨병 진단을 받고 치료 약제로 페니실라민을 하루에 1 gm씩 복용하였으며, 내원 2년 전부터 양측 유방이 갑자기 커지기 시작하면서 피부가 약간의 홍조를 보였으며, 내원 6개월 전부터는 양쪽 유방에 다발성 종괴가 만져지기 시작했다. 환자는 별다른 치료 없이 지냈으나 증상이 계속 심해지면서 호전이 없어 외래를 경유 입원하였다.

과거력: 특이 사항은 없었다.

산과력: 초경은 13살에 있었고 불규칙하며 월경기간은 약 7일이었다. 내원 2년 전 임신을 한 후 임신 4개월 때 인공유산을 한 경험이 있었다.

가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 입원 당시 육안적 소견 상 유방의 크기는 오른쪽이 21×19 cm, 왼쪽이 21×21 cm로 매우 커져 있었으며 피부는 두꺼워져 있고 전반적인 홍반을 띠고 있었으나 유두를 통한 분비물은 없었다(Fig. 1). 촉진 소견 상 양측 유방에 크기는 4 cm에서 적게는 2 cm까지 통증을 동반한 다발성 종괴가 촉진되었다. 그 외 전신에는 여드름 혹은 다모증 등의 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 일반 혈액 및 화학 검사 그리고 소변검사는 특이 소견이 없었으나 24시간 소변검사에서 구리는 294.00μg (정상: 38~70μg)으로 증가되어 있었다. 혈액을 통한 호르몬 검사에는 테스토스테론 0.54 ng/ml, 유리 테스토스테론 0.49 pg/ml, 프로게스테론 1.51 ng/ml, 황체형성호르몬 3.48 mIU/ml, 난포자극호르몬 13.15mIU/ml, 에스트로젠 1.51 ng/ml, 에스트라다이올 320.12 pg/ml, 프로락틴 17.96

책임저자 : 이도상, 경기도 원미구 소사동 2번지
☎ 420-717, 가톨릭대학교 성가병원 외과
Tel: 032-340-7023, Fax: 032-340-7025
E-mail: dosangs@hotmail.com
게재승인일 : 2004년 12월 14일



Fig. 1. Photography of the patient with bilateral erythematous macromastias.



Fig. 2. Mammograph shows multiple masses with the dense breast tissue without microcalcification.

ng/ml, 알도스테론 48.12 pg/ml, 코르티코스테론 1.58 ng/ml로 모두 정상 범위를 보였다.

방사선 소견: 유방조영술에서는 유방 조직이 매우 치밀하면서 다수의 종괴가 양측 유방에서 관찰되었으며(Fig. 2), 유방 초음파에서는 양측 유방의 피부가 미만성으로 두꺼워져 있었고 실질 내부에는 선상의 에코성을 띤 섬유성 종괴들이 더욱더 뚜렷하게 증가되었으며 이들로 둘러싸인 종괴가 관찰되었다(Fig. 3).

수술 병리 소견: 환자는 전신마취 하에서 양측 유방의 다수 종괴들 중 비교적 크기가 큰 종괴 3개(크기 4 cm, 3 cm, 2 cm)를 절제하였으며 이들은 주위조직과 쉽게 분리되면서 피막형성이 잘되어 있었고 수술 후 조직병리 검사에서 섬유선종을 보였다(Fig. 4).

수술 후 처치: 수술 후 환자는 다나졸(danazol)을 하루 200

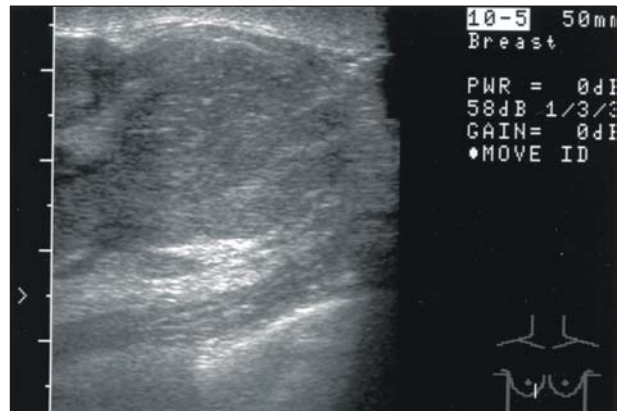


Fig. 3. Ultrasonogram of breast reveals multiple sized ovoid hyperechoic masses.



Fig. 4. Photography of the specimens with 4 cm, 3 cm and 2 cm sized fibroadenomas.

mg을 투여하면서 페니실라민의 용량을 조절하고 있다.

고 찰

윌슨병은 유전자의 돌연변이에 의하여 간에서 이루어지는 구리의 대사 장애로 발생하는 유전병으로, 간, 뇌, 혹은 타 장기에 구리가 축적되어 다양한 증상을 보이며, 전 세계적으로 유병률이 3만 명당 1명, 이형접합체 보균자인 경우는 90명당 1명으로 보고되고 있다.(1) 이 질환은 1912년 Wilson(2)이 간경화를 동반하며 신경학적 이상을 초래한 7명의 환자를 처음 보고하였으며, 1948년 Cumings(3)은 환자의 간과 뇌세포에서 다량의 구리를 발견함으로써 이 질환의 병태생리에 구리의 축적이 중요한 역할을 하는 것을 알아냈다. 그 후 Scheinberg와 Gitlin(4)은 혈청 내 세룰로플라스민(ceruloplasmin)의 부족이 진단에 중요함을 알아냈으며 이는 현재까지도 유용하게 이용되고 있으며, 1960년 Beam(5)은 이 질환이 상염색체 열성으로 유전이 됨을, 1985

년 Frydman등(6)은 염색체 13q14.3과 연관이 됨을, 그리고 1993년에는 윌슨유전자가 p-type ATPase 막양이온(membrane cation)인 단백질을 지시하는 매우 작은 기호화된 서열(coding sequence)임을 소개하였다.(7,8)

구리는 체내 기초대사에 중요한 역할을 하는 미량원소로 성인 체내에 약 100 mg이 존재하며, 대부분이 위장관을 통하여 흡수되어 알부민 혹은 히스티딘과 같은 아미노산과 결합을 하고 간에서 대사가 된 후 담도를 통하여 배설한다.(9) 구리가 체내에 요구량보다 많이 있을 경우에는 간세포에서 구리 양이 증가됨을 인지하여 윌슨유전자에 있는 ATPase가 구리의 배설량을 증가시켜 항상 정상상태를 유지하게 되며, 이 윌슨 유전자의 ATPase를 최근에는 ATP7B라 부르는데, 이는 Menkes 유전자 ATP7A와 65%에서 유사성을 보인다.(10)

구리의 체내 침착에 의한 생화학적 변화는 태어날 때부터 있으나, 임상증상의 발현은 청소년기 중반 이후에 흔하게 나타나며, 치료받지 않은 성인에서는 결국 침착된 장기에 따라 다양한 증상을 보이는데, 증상이 60대 이후에 나타난 경우도 있었다.(1,11-13) 증상으로는 주로 초기에 42%는 간에 의하여, 34%는 신경, 12%는 혈액, 10%는 정신학, 1%는 신장에 침착되어 증상을 보이는데, 간을 침범한 경우에는 급성 간염, 간 실질 질환, 간 경변, 전격성 간염을 보이고, 신경증상으로는 주로 파킨슨병의 증상을, 정신증상은 감정 장애, 경도의 지능 저하, 학업 부진, 성격 변화, 의욕 감퇴, 정신운동 흥분, 일과성 의식 장애, 망상, 환각 및 경련 발작 등을 보인다.(1,9,14) 또한 경우에 따라서는 체내 호르몬의 변화를 보이는데,(1) 저자들의 경우에서는 호르몬의 이상은 없었다. 그 외 안구의 각막에도 구리가 침착하여 Kayser-Fleischer ring이 생기는 것을 관찰할 수 있으며 특히 간을 침범한 경우는 55~70%의 환자에서 이것을 관찰할 수 있는데,(15) 본 증례에서는 관찰할 수 없었다.

정확한 진단은 다양한 임상증상 등으로 어렵거나 늦어지는 경우가 많으나 일반적인 진단원칙으로 (1) 각막에서 Kayser-Fleischer ring의 관찰, (2) 전형적인 신경증상, (3) 혈청 세룰로플라스민 수치가 20 mg/dl 미만, (4) 간 조직검사의 구리의 농도가 건조중량당 250µg/gm보다 높은 경우로 이 4가지 중 2개 이상이 합당하면 진단을 내리게 된다.(15) 특히 혈청 세룰로플라스민은 윌슨병에서는 5~15%에서 증가되지 않고 정상수치를 보이는데,(1) 이것의 측정이 어렵고 검사 비용도 비싸서 일반적으로는 소변에서 구리의 양을 측정하여 100µg보다 높을 경우에 진단을 하며 최근에는 이 방법이 가장 민감도가 높은 진단법으로 널리 이용되고 있어,(16) 본 예에서도 소변의 구리를 측정하여 증가된 소견을 볼 수 있었다. 그 외에도 장기의 조직학적 검사 혹은 중합효소연쇄반응(PCR) 등이 이용되고 있다.

치료로는 체내의 구리를 배출시키는 착화제(chelating agent)와 위장관에서 구리의 흡수를 방해하는 물질을 사용

하고 있는데, 착화제로는 페니실라민과 트리엔틴(trientine)이 구리를 소변으로 배출되는 것을 촉진시키고, 위장관에서 흡수를 방해하는 것으로 아연염(zinc salt)을 투여하여 구리와 합성한 후 그대로 배출됨으로써 구리의 흡수를 방해하게 된다.(17,18) 치료제로 가장 많이 이용되는 페니실라민은 윌슨병의 치료는 물론 류마티스성 관절염, 시스틴뇨증(cystinuria)에도 효과가 있으며, 속발성 혹은 지연성 부작용으로 과립구감소증, 혈소판감소증, 굿파스튜(Goodpasture) 증후군, 심상성천포창(pemphigus vulgaris), 신증후군, 홍맥액, 다모증, 잇몸 비대 등이 있다.(19-23) 그 외 부작용으로 거대유방증은 아직까지 확실한 기전은 모르나 페니실라민 사용 후 2개월 반에서 24개월 사이에 발생하였으며, 발생시 페니실라민과 함께 피임약, 스테로이드, 혹은 시메티딘 등을 사용하고 발생을 하여 아마도 유방증대에는 페니실라민의 사용은 물론 다른 이차적인 시발제가 있음을 고려할 수 있었다.(23-25) 본 저자의 경우는 페니실라민 사용 후 12개월에 발생을 하였는데 당시 이차적 시발제로 임신과 인공유산의 기왕력이 관계되리라 생각한다. 또한 유방의 증대는 대부분이 페니실라민의 사용을 중단하면 유방의 크기 증가는 멈추었으나,(23-25) 혹자들은 치료로 다나졸을 사용하여 좋은 효과를 보았다.(26) 저자들은 윌슨병으로 페니실라민 사용 12개월째 임신으로 인공유산을 한 후 발생한 다발성 섬유선종을 동반한 거대유방증을 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic, and therapeutic aspects. *J Hepatol* 1998;28:28-36.
- 2) Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912;34:295-507.
- 3) Cumings JN. Copper and iron content of brain and liver in normal and in hepatolenticular degeneration. *Brain* 1948;71:410-5.
- 4) Scheinberg IH, Gitlin D. Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Science* 1952;116:484-5.
- 5) Beam AG. A genetical analysis of 30 families with Wilson's disease (hepatolenticular degeneration). *Ann Hum Genet* 1960;24:33-43.
- 6) Frydman M, Bonne-Tamir B, Farrer LA, Conneally PM, Magazanik A, Ashbel S, et al. Assignment of the gene for Wilson's disease to chromosome 13: linkage to the esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:1819-21.
- 7) Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:327-37.
- 8) Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross

- B, et al. The Wilson's disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344-50.
- 9) Loudianos G, Gitlin JG. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20:353-64.
 - 10) Harada M. Wilson disease. *Med Electron Microsc* 2002;35: 61-6.
 - 11) Czlonkowska A, Rodo M. Late onset of Wilson's disease. Report of a family. *Arch Neurol* 1981;38:729-30.
 - 12) Pilloni L, Lecca S, Coni P, Demelia L, Pilleri G, Spiga E, et al. Wilson's disease with late onset. *Dig Liver Dis* 2000;32:180.
 - 13) Ross ME, Jacobsen IM, Dienstag JL, Martin JB. Late-onset Wilson's disease with neurological involvement in the absence of Kayser-Fleischer rings. *Ann Neurol* 1985;17:411-3.
 - 14) Riordan SM, Williams R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity. *J Hepatol* 2001;34:165-71.
 - 15) Gitlin N. Wilson's disease: the scourge of copper. *J Hepatol* 1998;28:734-9.
 - 16) Yuce A, Kocak N, Demir H, Gurakan F, Ozen H, Saltik IN, et al. Evaluation of diagnostic parameters of Wilson's disease in childhood. *Indian J Gastroenterol* 2003;22:4-6.
 - 17) Klein D, Lichtmannegger J, Heinzmann U, Summer KH. Dissolution of copper-rich granules in hepatic lysosomes by D-penicillamine prevents the development of fulminant hepatitis in Long-Evans cinnamon rats. *J Hepatol* 2000;32:193-201.
 - 18) Farinati F, Cardin R, D'Inca R, Naccarato R, Sturniolo GC. Zinc treatment prevents lipid peroxidation and increases glutathione availability in Wilson's disease. *J Lab Clin Med* 2003; 141:372-7.
 - 19) Derk CT, Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 2003;30:1616-20.
 - 20) Shapire M, Jimenez S, Werth VP. Pemphigus vulgaris induced by D-penicillamine therapy in a patient with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:297-9.
 - 21) Siafakas CG, Jonas MM, Alexander S, Herrin J, Furuta GT. Early onset of nephrotic syndrome after treatment with D-penicillamine in a patient with Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2544-6.
 - 22) Karkos C, Moore A, Manche A, Thorpe JA. Pleural effusion associated with D-penicillamine therapy: a case report. *J Clin Pharm Ther* 1996;21:15-7.
 - 23) Ross BL, LeMaire WJ, Jeffers LJ. Macromastia in a woman treated with penicillamine and oral contraceptives. *J Reprod Med* 1990;35:43-5.
 - 24) Desai SN. Sudden gigantism of breasts: Drug induced? *Br J Plast Surg* 1973;26:371-2.
 - 25) Kahl LE, Medsger TA, Klain I. Massive breast enlargement in the patient receiving D-penicillamine for systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1985;12:990-1.
 - 26) Rooney PJ, Cleland J. Successful treatment of D-penicillamine-induced breast gigantism with danazol. *Br Med J* 1981;282: 1627-8.