

비전형적인 증상을 주소로 내원한 그레이브스병 환자 2예

단국대학교 의과대학 내과학교실

유원상, 정현경

Two Cases of Graves' Disease Presented with Atypical Symptoms

Won Sang Yoo and Hyun Kyung Chung

Department of Internal Medicine, Dankook University Medical College, Cheonan, Korea

We describe here two Graves' patients who have presented with atypical symptoms. Interestingly, both of them had symptoms related to imbalance of body fluid homeostasis. Chief complaint of a 35-year-old woman (case 1) was the ipsilateral edema of upper body. A 33-year-old man (case 2) who had severe polyuria has referred from urology department with impression of diabetes insipidus. Both of them denied any typical symptoms of Graves' disease at presentation. These rare extrathyroid manifestations of Graves' disease were completely subsided after antithyroid drug treatment. We introduce their clinical courses and possible pathophysiological mechanisms of the atypical symptoms of Graves' disease.

Key Words: Graves' disease, Edema, Polyuria

서 론

그레이브스병 환자의 초진 당시 주요 증상으로는 피로, 심계항진, 발한 증가, 더위, 떨림 등이 전형적이다. 자세한 문진으로 위의 증상들이 확인되고, 갑상선종과 전형적인 갑상선기능검사의 이상이 동반된 경우 그레이브스병의 진단은 그리 어렵지 않다.¹⁾ 하지만 일부 환자에서는 이와 같은 전형적인 증상이 전혀 없이, 모호한 증상을 주소로 내원하여 진단이 늦어지거나 적절한 치료 시기를 놓치는 경우가 있어 주의를 요한다. 여기 소개하는 환자들은 그레이브스병을 의심할 만한 전형적인 증상이 없이 내원하여, 초기 진단과정에서 어려움을 겪었던 환자들이며, 특히 내원 당시 주로 체액 관련 증상을 호소하였다는 점에서 공통점을 가지고 있어 흥미롭다. 이들 그레이브스병 환자에서 나타난 비특이적인 증

상의 발생기전에 대한 문헌고찰과 함께, 그레이브스병 진단 시 유의사항 재고를 위해 증례로 보고하고자 한다.

증 례

증례 1: 상체의 편측성 부종을 주소로 내원한 35세 여자

주소: 상체의 편측성 부종

현 병력: 35세 여자환자가 부종을 주소로 내원하였다. 환자는 수년 전부터 약간 몸이 붓는 듯한 느낌이 종종 있었으나 그대로 지내오다가, 최근 수개월 전부터 부종 증상이 악화되는 경향을 보였는데, 환자의 부종은 특징적으로 신체의 좌측, 주로 상체에서 뚜렷하여 양팔의 두께가 차이가 난다는 증상을 호소하였다. 과거력상 특이사항 없었으며 약물 투약 경력도 없었다.

Received May 3, 2016 / Revised May 26, 2016 / Accepted June 1, 2016

Correspondence: Hyun Kyung Chung, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, 16-5 Anseo-dong San, Cheonan 31116, Korea

Tel: 82-41-550-7664, Fax: 82-41-556-0524, E-mail: chkendo@dankook.ac.kr

Copyright © 2016, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

진찰 소견: 내원 당시 키 167 cm, 체중 67.8 kg이었으며 혈압 149/91 mmHg, 맥박 94회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C로 측정되었다. 약간 부은 듯한 얼굴 모습이었으나 전경부의 함요부종은 관찰되지 않았다. 환자의 부종은 특징적으로 우측에 비해 좌측이 더 심하여 비대칭적인 형태를 보이고 있었다(Fig. 1A). 줄자를 이용하여 양측 팔의 둘레를 측정한 결과 전완 둘레(손목 위 10 cm) 우측/좌측 19.3/20.7 cm, 상완 둘레(팔꿈치 위 10 cm) 우측/좌측 25.4/30.6 cm를 보였다. 환자가 보이는 편측 부종에 대해 악성 질환(특히, 유방암 등)에 의한 림프부종 등을 염두에 두고 혈액종양내과와의 협진을 통해 검사실 및 영상 검사를 진행하였다.

검사실 및 영상의학적 소견: 말초혈액검사에서 이상 소견 없었고, 혈청 생화학검사에서 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 41 IU/L (4-37), 알라닌 아미노전이효소(ALT) 48 IU/L (4-41), 알칼리인산분해효소(ALP) 308 IU/L (35-104)로 증가되어 있었다. 신장 기능 검사 및 전해질 검사, 소변 검사에서도 이상 소견 없었다. 악성 질환 여부를 확인하여 실시한 유방 초음파와 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)과 양전자 컴퓨터단층촬영(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 결과상 양측 유방 실질 내 이상 소견 없었으며, 악성 질환의 증거를 찾을 수 없었으나, 전신에 다발성 림프병증 소견, 특히 좌측 겨드랑이 부분의 림프병증이 심한 소견과 함께 전종격동 영역에서 약간 좌측으로 편향된 흉선의 비대가 관찰되었고, 주변 장기를 침범하는 소견은 없었다(Fig. 2A). 상체와 유방에서 연부조직의 좌우 두께가 다를 수 있었었는데, 양측 유두에서 수직으로 측정한 우측/좌측의 두께는 각각 44.9/60.0 mm, 양측 겨드랑이 중앙부에서

수직으로 측정한 두께는 43.9/63.0 mm로 영상의학적 검사에서도 좌측 상체의 편측성 부종을 확인할 수 있었다(Fig. 2B). 특히 악성 질환의 가능성이 배제된 상태에서, 환자의 상태를 재평가하고자 시행한 추가 검사 중 갑상선기능의 이상이 확인되었다. 갑상선자극호르몬 0.01 μ IU/mL (0.25-4), 유리티록신 9.16 ng/dL (0.78-1.94), 삼요오드티로닌 923 ng/dL (80-200)이었으며, 갑상선자극호르몬 수용체 항체 122 IU/L (0-1.5), 항미크로솜 항체 366.8 IU/mL (0-100), 항갑상선글로불린 항체 6.6 IU/mL (0-70)로 확인되었고, 99mTc 갑상선 스캔에서 갑상선 내 테크니슘 섭취율이 균일하게 증가되어 있었다(Fig. 3A). 갑상선 초음파에서 경도의 미만성 갑상선 비대 및 비균질한 에코, 혈류의 증가를 보여 그 레이브스병의 전형적인 소견을 보였다.

경과 및 치료: 뒤늦게 그레이브스병을 확인한 후 갑상선기능항진증 증상에 대한 추가 문진을 실시하였는데, 환자는 피로감 이외에는 심계항진, 발한 증가, 더위, 체중 감소, 떨림 등의 증상이 없었다고 하였고, 가족 중에도 갑상선질환의 병력이 없음을 확인하였다. 갑상선기능검사 결과에 근거하여 항갑상선제 치료를 시작하였고 6개월 후 갑상선자극호르몬 0.3 μ IU/mL (0.25-4), 유리티록신 1.12 ng/dL (0.78-1.94), 삼요오드티로닌 152 ng/dL (80-200)으로 정상 갑상선기능을 회복하였다. 편측성 부종에 대한 재평가에서 우측/좌측의 전완 둘레(손목 위 10 cm) 19.5/19.9 cm, 상완 둘레(팔꿈치 위 10 cm) 26/28.5 cm로 측정되어 편측성 부종 소견이 호전되었음을 확인하였다(Fig. 1B). 추적 CT상 흉선 비대의 현저한 감소 소견(Fig. 2C)과 편측 부종 감소 소견을 확인할 수 있었다(Fig. 2D). 환자는 부종의 호전에 대해 크게 만족하고 있는 상태이며, 투약 24개월



Fig. 1. Left dominant ipsilateral edema of upper extremity (case 1) at presentation (A), after 6 months antithyroid drug treatment (B).

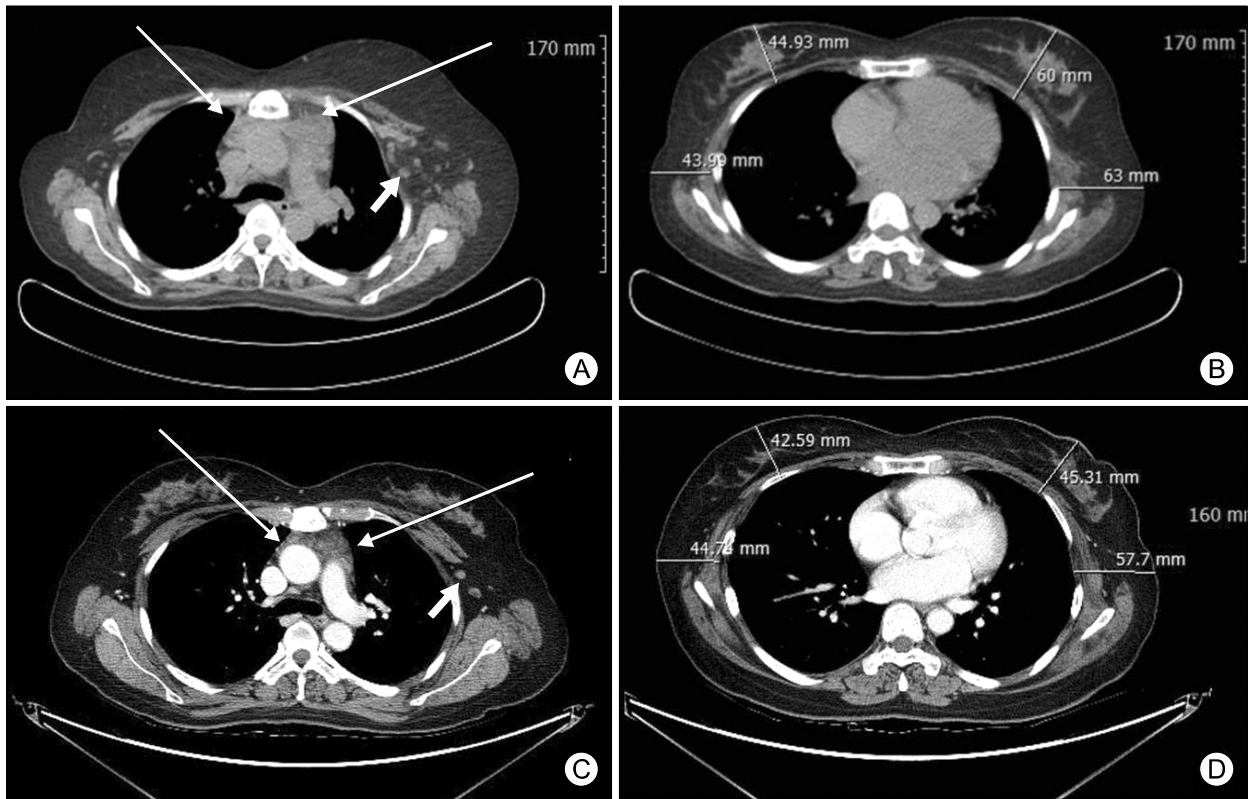


Fig. 2. Computed tomography of the case 1. Initial CT scans (A) showed diffuse increased soft tissue density in anterior mediastinum (A, long arrows), multiple lymph node enlargement in left axillary (A, short arrow) and ipsilateral edema in upper trunk (B). Follow-up CT scans after 6 months antithyroid drug treatment showed significantly decreased extent of soft tissue density in anterior mediastinum (C, long arrows), lymph node enlargement in left axillary (C, short arrow) and improved edema in upper trunk (D).

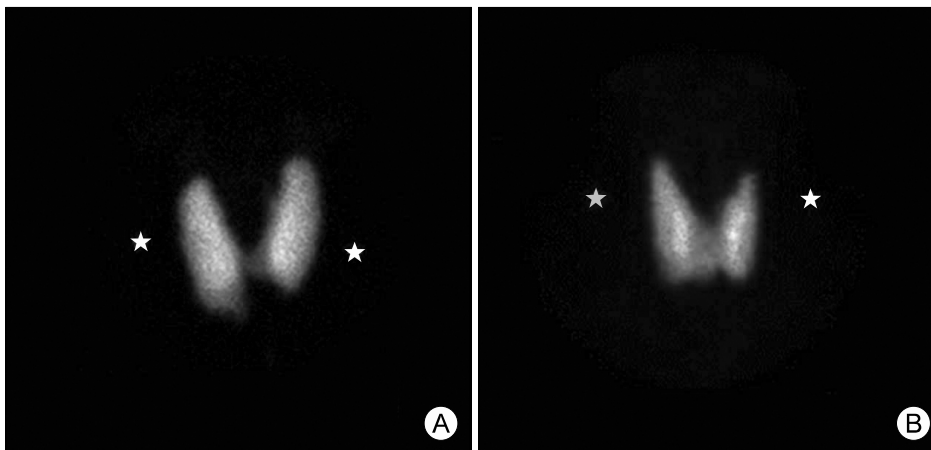


Fig. 3. Thyroid uptake (Tc-99m) scan of case 1 (A) and case 2 (B).

째인 현재 항갑상선제 저용량 요법 치료를 유지하며 경과 관찰 중이다.

증례 2: 심한 다뇨 및 빈뇨를 주소로 비뇨기과로 내원한 33세 남자환자

주소: 다뇨, 빈뇨, 다음

현 병력: 환자는 약 3개월 전부터 심해진 다뇨, 다음 증상으로 개인 의원 방문하여 약물치료 하였으나 증상 호전 없어 본원 비뇨기과 외래에 방문하였다. 하루 5 L 이상의 다뇨, 하루 20회 이상의 빈뇨, 2-3회의 야간 빈뇨 증상을 호소하였다. 비뇨기과에서 실시한 진찰 및 검진, 신기능 및 일반 소변 검사, 경정맥성 신우촬영

술 등에서 정상 소견 보여 요붕증 의심하에 내분비내과로 협진 의뢰되었다. 특별한 과거력이나 약물 복용력 없었으며, 환자의 어머니가 갑상선질환 병력이 있었으나 정확한 진단명을 모르는 상태였다.

진찰 소견: 신장 164 cm, 몸무게 66.5 kg이었으며, 외견상 급성 병색은 보이지 않았다. 활력 징후는 혈압 146/75 mmHg, 맥박 123회/분이었다. 두부와 경부에 특이 소견은 없었으며, 갑상선 촉진에서 특이 소견 없고, 크기는 정상이었다. 피부 진찰결과 탈수 소견 관찰되지 않았으며, 하지 부종 소견 역시 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 혈색소는 15.3 g/dL, 백혈구 5430/ μ L, 혈소판 228,000/ μ L으로 특이 소견 없었으며, 혈청 생화학검사에서도 공복 시 혈당 95 mg/dL, 당화혈색소 5.3%로 당뇨 의심 소견도 없었다. 내원 당시 혈장 삼투압 288 mOsm/kg, 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 4.9 mEq/L, 염소 101 mEq/L이었고 소변 삼투압 324 mOsm/kg, 소변 나트륨 63 mEq/L이었다. 당뇨에 대한 원인 감별로 수분 제한 검사를 시행하였다. 수분 제한 전 혈장 삼투압 292 mOsm/kg, 소변 삼투압 309 mOsm/kg, 바소프레신 5.65 pg/mL (정상치: 0-6.7)이었고, 수분 제한 6시간 후에 혈당 삼투압은 283 mOsm/kg, 소변 삼투압 665 mOsm/kg으로 소변 삼투압 증가 소견 보였으며, 바소프레신 5 u IV 이후에도, 소변 삼투압의 증가 변화량은 10% 이내였다(Table 1). 뇌하수체 기저 호르몬 측정결과, 부신피질자극호르몬 28.5 pg/mL (정상치: 6-60), 성장호르몬 0.04 ng/mL 이하, 황체형성호르몬 4.3 IU/IF (정상치: 0.5-10), 여포자극호르몬 15.1 IU/IF (정상치: 0-129), 프로락틴 5.55 ng/mL (정상치: 0-25), 테스토스테론 8.40 ng/mL (정상치: 1.34-6.0), 인슐린 유사 성장인자-1 281.01 ng/mIF (정상치: 114-314)으로 정상 소견이었으나, 갑상선자극호르몬 0.01 μ IU/mL (정상치: 0.25-4)로 확인되어 추가 갑상선기능검사를 실시하였다. 삼요오트리론 449 ng/dL (정상치: 80-200), 유리티록신 2.10 ng/dL (정상치: 0.78-1.94), 갑상선자극호르몬 수용체 항체 8.0 IU/L (정상치: 0-1.5), 항미크로솜 항체 2.1 IU/mL (정상치: 0-100), 항갑상선

글로불린 항체 18.1 ng/mL (정상치: 0-70)로 그레이브스병에 합당한 소견을 나타냈다.

영상의학적 검사: 뇌자기공명영상에서 뇌하수체와 시상하부에 종양이나 위축 소견은 관찰되지 않았으며, 안장에 병변 소견 관찰되지 않았다. 갑상선스캔상 테크니슘 섭취율이 균일하게 증가된 양상 보였다(Fig. 3B).

경과 및 치료: 수분제한 검사에서 원발성 다음 다갈증, 갑상선호르몬 검사에서 그레이브스병으로 진단한 후 메티마졸 15 mg 하루 2회 복용을 시작하며 퇴원하였고, 이후 서서히 소변 횟수가 감소하였으며 갑상선기능검사로 호전 소견을 보였다. 항갑상선제 투여 1년 후 갑상선기능검사에서 유리티록신 1.32 ng/dL (정상치: 0.78-1.94), 갑상선자극호르몬 2.81 μ IU/mL (정상치: 0.25-4)였고, 혈장 삼투압 291 mOsm/kg, 소변 삼투압 426 mOsm/kg로 나타났다. 환자는 투약 12개월 후 항갑상선제 중단하고 정상 갑상선기능 유지하면서 그레이브스병 완치된 상태로 별다른 증상 없이 지내는 중이다.

고 찰

내분비계 질환들은 일반적으로 호르몬이 작용하는 전신 부위에 다양한 증상을 동반한다. 갑상선호르몬의 기능항진으로 대표되는 그레이브스병도 과도한 갑상선호르몬이 전신에 작용하면서 여러 가지 증상으로 나타날 수 있다.¹⁾ 이들 다양한 증상 중에 90% 이상의 환자들이 호소하는 전형적인 것들, 즉 떨림, 피로, 발한 증가, 더위 불내인성, 심계항진 등은 그레이브스병 진단에 비교적 쉽게 접근할 수 있는 중요한 단서가 된다. 하지만 증상을 느끼는 정도에 개인차가 많으며, 여기 소개된 환자에서와 같이 비전형적인 증상만을 주소로 호소하며 내원하는 경우도 있으므로 진단과정에서 주의를 요한다. 이번 증례를 통해, 개개 환자들의 증상 호소에 보다 면밀히 귀기울일 필요성과 함께, 모호한 증상을 호소하는 환자들의 기본 검진에서 최소한의 갑상선기능 혈액검사를 포함하는 것이 바람직하겠다는 생각이다.

Table 1. Water deprivation test (case 2)

Time (hour)	7	9	11	13	14	14:30	16
Sosm (mOsm/Kg)	292	294	282	283	284	282	287
Uosm (mOsm/Kg)	309	362	631	665	668	678	660
ADH (pg/ml)	5.65	3.84	4.40	5.01	6.97	4.66	6.42

*Vasopressin 5u at 13:30

ADH: antidiuretic hormone, Sosm: serum osmolarity, Uosm: urine osmolarity

갑상선기능항진증에서 신장 및 요로계 증상은 특이한 것이 없으며, 신장기능 이상이나 전해질 및 체액 불균형이 초래되는 경우도 드물다. 이런 점에서 볼 때 증례 1과 2 환자가 보인 편측성 부종 및 극심한 다뇨 증상은 상당히 독특한 현상이라고 볼 수 있다. 증례 1 환자에서 보인 부종은 그레이브스병 환자에서 종종 나타나는 갑상선 피부병증성 국소성 점액부종이나 갑상선 중독성 심부전에서 나타나는 전신성 부종과도 전혀 다른 양상이었다. 이처럼 그레이브스병 환자에서의 비전형적 부종, 특히, 편측성 부종을 보인 증례들은 드물게 보고된 바 있으며,²⁻⁴⁾ 그 기전에 대해서는 주로 국소적 자극이나 중력과 같은 물리적 인자의 영향으로 해석하고 있다.^{5,6)} 증례 1 환자도 대부분의 시간을 집에서 주로 왼쪽으로 누워 지낸 시간이 많았다고 하여, 환자의 편측성 부종에 대한 일부 설명으로 생각해 볼 수 있다.

아울러 영상학적 검사에서 확인된 전신성 다발성 림프병증이 특히 좌측 겨드랑이 림프절에서 우측에 비해 더 뚜렷하게 나타났던 점과 흉선비대가 좌측으로 편향되어 나타났던 점, 항갑상선제 치료 후 위의 조건들이 현저하게 개선된 점 등을 생각해 볼 때, 단순한 물리적 인자 이외의 다른 기전들이 관여했을 가능성도 있다. 흔하지는 않지만, 그레이브스병에서 림프구 침윤에 의한 비장 비대나 전신에 다발성 림프병증이 발생할 수 있는 것으로 알려져 있는데,⁷⁾ 이는 여러 항체들로 인한 체내 면역반응 활성화로 림프절 비대가 나타나고 이런 반응이 장기간 지속되면 림프 미세순환의 장애로 이어진다고 해석하고 있다. 또 그레이브스 질환에서 나타나는 흉선비대는 면역반응 상승에 따른 흉선세포의 증식 및 갑상선호르몬 자체가 IL-1 등의 사이토카인 (cytokine) 증가를 유도하여 직접 림프구나 가슴샘세포 (thymocyte)를 자극함으로써 증식을 유도한다고 알려져 있다.⁸⁾ 증례 1 환자에서도 림프병증에 의한 국소 림프관 압박 및 그에 따른 림프 미세순환의 장애와 함께, 좌측에 편향된 흉선비대가 동측의 외팔머리정맥 (brachiocephalic vein)에 영향을 주어 주로 좌측 유평과 상지에 부종을 유발했을 것으로 생각된다.

갑상선기능항진증에서는 신혈장류양과 사구체여과율 증가, 유리 수분청소율 증가에 따라 다뇨 증상이 동반될 수 있으며, 실제 그레이브스병 환자에서 자세한 문진을 진행하다 보면 상당수의 환자에서 경미한 다뇨 증상이 동반되어 있음을 확인할 수 있다.¹⁾ 하지만 증례 2 환자는 하루 5 L 이상의 매우 심한 다뇨를 주증상으로 호소하고 있었다는 점에서 특이하다. 뚜렷한 다뇨로 처음에는 요붕증이나 당뇨병을 의심하였고 당시에

환자에게 존재하였던 체중감소나 피로감, 심계항진 등의 증상도 다뇨에 의한 것으로 해석하였는데, 되짚어 보면 이들 증상은 그레이브스병이 원인이었을 것으로 보인다. 본 증례에서처럼 그레이브스병에서 극심한 다뇨 증상을 동반한 증례는 매우 드물지만, 림프구성 자가면역성 뇌하수체염이 동반된 그레이브스병이 보고된 바 있고,⁹⁾ 이 경우 다선자가면역성증후군(PGA: polyglandular autoimmune syndrome)을 고려할 수 있는 단서가 되기에 주의하여야 한다. 증례 2 환자에서는 림프구성 뇌하수체염을 의심할 수 있는 뇌하수체 호르몬 이상이나 영상의학적 소견은 없었으며, 빈혈, 건선, 당뇨 등의 동반질환도 없었다. 따라서 증례 2의 환자가 보였던 심한 다뇨 증상은 그레이브스병에서 나타나는 일반적인 다뇨 증상이 과장된 형태로 심한 원발성 다음 다갈증으로 나타난 것으로 보인다. 이에 대한 기전으로는 갑상선호르몬 과잉이 시상하부의 갈증 중추에 이상을 일으키는 것으로 생각할 수 있으며,¹⁰⁾ 특히 신장기능이 떨어지는 환자에서는 사구체 혈류량 감소 및 원위세관에서 수분 재흡수 기능이 떨어져 갈증 증추 증가에 대한 보상이 원활히 이루어지지 못해 강박적인 다뇨 증상이 발생할 수 있으므로 주의해야 하겠다. 또한 환자가 어려서부터 불안하면 자주 화장실에 가거나 물을 많이 마시는 습관이 있었던 점을 고려할 때, 그레이브스병에 동반된 불안, 초조 등의 신경계 증상이 잦은 배뇨라는 신체 증상으로 나타났을 가능성도 있다.

갑상선기능항진증의 가장 흔한 원인인 그레이브스병은 전형적인 증상과 징후를 가진 경우 진단과정이 비교적 용이하지만, 때로는 모호한 증상들에 의해 가려지거나 전혀 생소한 증상으로 출현하기도 하고, 동반된 자가면역성 질환의 증상만을 주소로 내원할 수도 있다. 이러한 점을 염두에 두고, 신중한 병력 청취와 진찰을 통해 숨겨져 있는 증상을 찾아냄으로써 진단과 치료의 적절한 시기를 놓치지 않는 것이 중요하다고 하겠다.

중심 단어: 그레이브스병, 부종, 다뇨.

References

- 1) Yi KH, Moon JH, Kim IJ, Bom HS, Lee J, Chung WY, et al. The diagnosis and management of hyperthyroidism consensus - report of the Korean Thyroid Association. *J Korean Thyroid Assoc* 2013;6(1):1-11.
- 2) Friedman IH. Edema as a presenting symptom of hyperthyroidism. *N Y State J Med* 1965;65:1798-801.

- 3) Volke V, Matjus S. *Unilateral pitting edema of the leg as a manifestation of Graves' disease: a case report. J Med Case Rep* 2012;6:258.
- 4) Wang Y, Zhao L, Li F, Chen HX, Fang F, Peng YD. *Unilateral gynecomastia and hypokalemic periodic paralysis as first manifestations of Graves' disease. Am J Med Sci* 2013; 345(6):504-6.
- 5) Davies TF. *Trauma and pressure explain the clinical presentation of the Graves' disease triad. Thyroid* 2000;10(8): 629-30.
- 6) Rapoport B, Alsabeh R, Aftergood D, McLachlan SM. *Elephantiasic pretibial myxedema: insight into and a hypothesis regarding the pathogenesis of the extrathyroidal manifestations of Graves' disease. Thyroid* 2000;10(8):685-92.
- 7) Alsanea O, Clark OH. *Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery. Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(2):321-37.
- 8) Savino W, Dardenne M. *Neuroendocrine control of thymus physiology. Endocr Rev* 2000;21(4):412-43.
- 9) Yamazaki M, Sato A, Nishio S, Uehara T, Komatsu M. *Transient polyuria related to central diabetes insipidus caused by lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis in a patient treated for Graves' disease. Intern Med* 2010;49(17):1885-90.
- 10) Evered DC, Hayter CJ, Surveyor I. *Primary polydipsia in thyrotoxicosis. Metabolism* 1972;21(5):393-404.