

범혈구감소증이 동반된 그레이브스병 1예

을지대학병원 내과, 진단검사의학과¹

신종호 · 김현진 · 김시범 · 김동필 · 고봉석 · 김동순 · 김지명¹ · 공수정 · 이정애

A Case of Graves' Disease with Pancytopenia

Shin Jong Ho, Hyun Jin Kim, Si Bum Kim, Dong Pil Kim, Bong Suk Ko,
Dong Soon Kim, Ji Myung Kim¹, Soo Jung Gong, Jung-Ae Lee

Department of Internal Medicine, and Department of Laboratory Medicine¹, Eulji University School of Medicine

ABSTRACT

Hematological disorders, and especially single lineage abnormalities, have been described in patients suffering with thyrotoxicosis, but pancytopenia is a rare complication of thyrotoxicosis. Pancytopenia with thyrotoxicosis has been reported to be totally reversible with antithyroid drug treatment. We experienced a case with pancytopenia associated with Graves' disease in a 57-year-old woman who had no specific cause of pancytopenia. She presented with dyspnea and palpitation. The laboratory findings revealed thyrotoxicosis and pancytopenia. Increased radioisotope uptake was seen on the thyroid scan and normal cellularity and maturation were found in the bone marrow aspiration biopsy. Based on these findings, she was diagnosed as suffering from Graves' disease with pancytopenia. After treatment with propylthiouracil, the blood cell counts were restored to normal as the patient achieved a euthyroid state. We report here on a case of Graves' disease that was complicated by pancytopenia, and all this was normalized after treatment for hyperthyroidism. (**J Korean Endocr Soc 24:272~276, 2009**)

Key Words: Graves' disease, pancytopenia, thyrotoxicosis

서론

갑상선중독증에서 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증 중 하나가 병발되는 경우는 흔하게 보고되고 있으나 범혈구감소증이 동반되는 경우는 드물어 전 세계적으로 약 20예 정도만이 보고되어 있으며 우리나라에서는 아직 보고된 바가 없다[1~3]. 갑상선중독증에서 범혈구감소증의 발생기전은 아직 알려져 있지 않으나 면역학적 혹은 독성 작용에 의한 혈구세포의 수명단축, 과도한 갑상선호르몬에 의한 조혈모세포의 분화 및 성숙 과정의 방해 등이 제안되고 있다[1,2]. 갑상선중독증에 동반되는 범혈구감소증은 항갑상선제 치료

를 통해 갑상선기능이 정상으로 회복되면 기타의 치료 없이 정상화되는 것으로 알려져 있다[1,2]. 저자들은 범혈구감소증을 동반한 그레이브스병 환자에서 갑상선중독증 호전 후에 범혈구감소증도 호전된 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례

환자: 이 O 숙, 여자, 57세

주소: 호흡곤란 및 심계항진

현병력: 3주 전부터 나타난 호흡곤란 및 심계항진을 주소로 호흡기내과에 입원하였다.

과거력: 20년 전 폐결핵 진단되어 치료 후 완치되었으며 그 외 고혈압, 간염, 당뇨 등의 병력은 없었다.

약제 복용력: 특이사항 없음

접수일자: 2009년 6월 18일

통과일자: 2009년 8월 30일

책임저자: 이정애, 을지대학병원 내과

가족력 및 직업력: 특이사항 없음

계통학적 검토: 흉통을 동반하지 않는 호흡곤란 및 심계항진을 호소하며, 손의 진전은 호소하지 않았다.

이학적 소견: 의식은 명료하고 급성병색을 보였으며, 활력징후는 혈압 115/61 mmHg, 맥박 120회/분, 체온 36.9℃, 호흡 25회/분이었다. 안구돌출은 관찰되지 않았고 경부에서 미만성으로 종대된 갑상선이 촉진되었으나 압통은 동반하지 않았으며 주위 림프절은 만져지지 않았다. 흉부에서 비정상 심음, 호흡음은 청진되지 않았으며, 복부에서 비장종대 등의 특이 소견 없었고 하지 부종도 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 혈액검사에서 온혈구계산은 백혈구 2,870/mm³ [호중구 1,890/mm³ (66%), 림프구 630/mm³ (22%), 단핵구 260/mm³ (9%), 호산구 90/mm³ (3%)], 혈색소 8.6 g/dL (평균적혈구용적 94.6 fL, 평균적혈구혈색소 31.2 pg), 혈소판 79,000/mL으로 범혈구감소증 소견을 보였으며, 말초혈액도말 검사상 정상적혈구 정상색소성 빈혈과, 백혈구 및 혈소판 수의 감소가 관찰되었으나, 다른 형태학적 이상소견을 보이지 않았고 비정상세포 또한 관찰되지 않았다. 화학검사상 아스파르트산아미노전이효소 66 IU/L, 알라닌아미노전이효

소 44 IU/L로 경한 증가를 보였으나, B형간염표면항원 (HBsAg) 및 C형간염 항체(HCV Ab)는 음성이었으며, B형간염표면항체(HBs Ab)는 양성으로서 바이러스성간염은 없는 것으로 확인되었다. 교정그물적혈구계산 1.6%, 트랜스페린포화도 40.2% 혈청철 80 µg/dL (정상: 50~170), 페리틴 179.1 ng/mL (정상: 10~291), 혈청엽산 8.37 ng/mL (정상: 3~15), 시아노코발라민 526 pg/mL (정상: 160~800)으로 정상소견이었다. 임상적으로 특발혈소판감소자색반병(ITP)이 의심되지 않아 항혈소판항체검사는 시행하지 않았으며, 적산탈수소효소(LDH)는 444 IU/L (정상: 240~460), 총빌리루빈(total bilirubin)은 1.0 mg/dL (정상: 0.1~1.2)로 정상수치 보이며, 말초혈액도말검사에서도 용혈성빈혈 의심되는 소견 보이지 않아 direct and indirect Coomb' test는 시행하지 않았다. 프로트롬빈시간은 14.4 sec로 정상이고, 임상적으로 파종혈관내응고 의심되지 않아 섬유소분해산물 (FDP)에 대한 검사는 시행하지 않았다. 갑상선호르몬 검사에서 삼요오드트로닌 339 ng/dL (정상: 60~181), 유리티록신 3.57 ng/dL (정상: 0.89~1.76), 갑상선자극호르몬 0.05 mIU/mL (정상: 0.35~5.50)으로 일차성 갑상선기능항진증 소견을 보였으며,

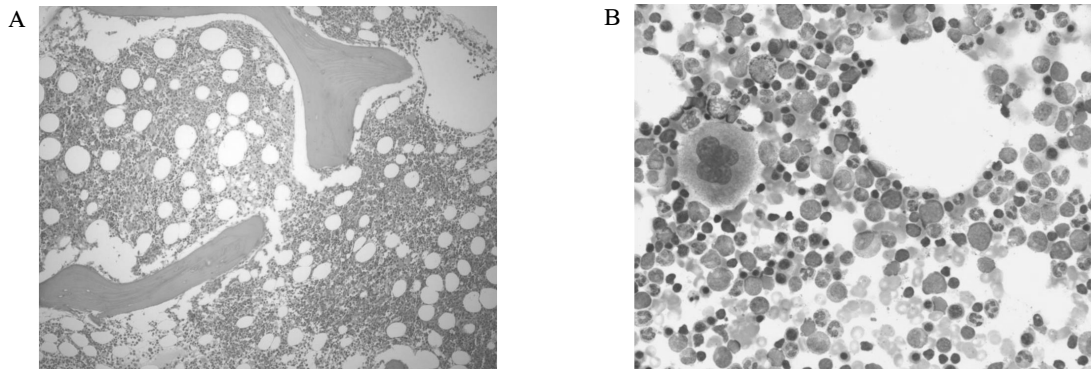


Fig. 1. A. Bone marrow biopsy (H&E stain, ×100). Bone marrow biopsy shows normal cellularity. B. Bone marrow aspiration smear (Wright-Giemsa stain, ×400). Bone marrow aspiration smear shows normal hematopoiesis without abnormal cell infiltration.

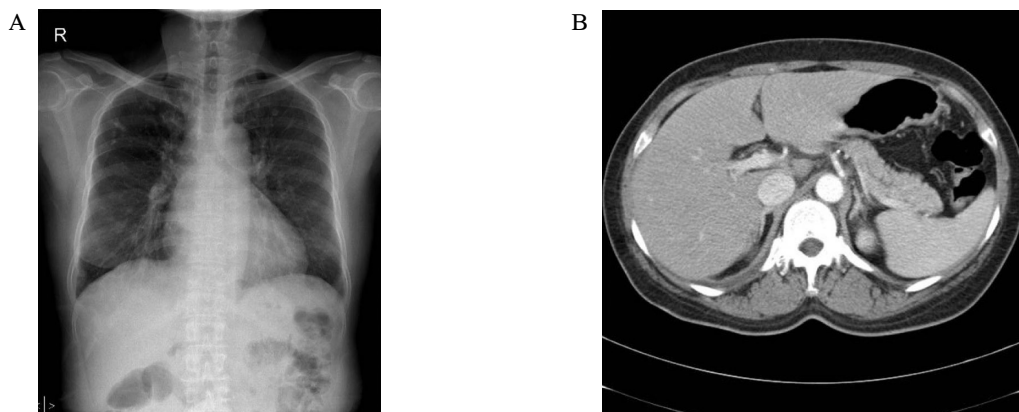


Fig. 2. A. Chest PA. Chest PA shows cardiomegaly and multiple calcified nodules and fibrosis on both upper lobes representing sequelae of old pulmonary tuberculosis. B. Abdomen CT scan. Abdomen CT scan does not show splenomegaly.

갑상선 자가항체검사상 항갑상선자극호르몬 수용체 항체가 32.4% (정상: ≤ 15)로 증가하였으며, 항갑상선글로불린 항체 > 500 U/mL (정상: ≤ 60), 갑상선 미세소체 항체 > 1300 U/mL (정상: ≤ 60)로 증가되어 있었다. 항핵항체 (antinuclear antibody, ANA) 및 Anti ds-DNA Ab는 음성이었다. 이상의 검사로서 범혈구감소증의 원인을 규명할 수 없어 골수검사 시행하였다. 골수 생검 및 흡인 소견에서 세포 충실도는 60%로 정상이었으며, 성숙과정 또한 정상이었으며, 기타 비정상세포의 침윤이나 육아종병변은 관찰되지 않았다(Fig. 1A, B).

방사선학적 검사소견: 흉부 엑스선(Fig. 2A)에서 폐결핵의 후유증으로 보여지는 다수의 석회화된 결절과 섬유화가 양측 폐 상엽에서 관찰되었고, 심장비대소견이 있었으나 심장초음파에서 좌심실박출계수 73%로 정상이었으며, 국소심벽운동이상(wall motion abnormality) 등 이상소견 보이지 않았다. 복부 전산화단층촬영(Fig. 2B)에서 비장종대 관찰되지 않았다. 갑상선 스캔에서 미만성 갑상선 종대 및 방사성동위원소 섭취 증가가 관찰되었다(Fig. 3).

심전도소견: 심전도검사서 동성 빈맥 소견이 보였다.

임상경과: 환자는 호흡곤란 및 심계항진으로 호흡기내과 입원 후 시행한 검사상 위와 같은 소견 보여 범혈구감소증을 동반한 그레이브스병 진단 하에 항갑상선제인 프로필티오우라실 300 mg과 베타차단제 20 mg을 복용하기 시작하였다. 1주 후 아스파르트산아미노전이효소는 26 IU/L, 알라닌아미노전이효소는 26 IU/L으로 정상화되었으며, 호흡곤란, 심계항진도 호전되었다. 치료 6주 후 추적검사서 갑상선호르몬 수치는 삼요오드로닌 206 ng/dL, 유리티록신

1.25 ng/dL로 호전되었으나 갑상선자극호르몬 0.05 mIU/mL, 항갑상선자극호르몬 수용체 항체 46.05%, 항갑상선글로불린 항체 > 500 U/mL, 갑상선 미세소체 항체 $> 1,300$ U/mL로 최초 검사치와 변동 없었다. 그러나 범혈구감소증은 항갑상선제 이외의 다른 치료 없이, 치료 4주 후 백혈구 $7,640/\text{mm}^3$, 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 119,000/mL로 호전되고 6주 후 백혈구 $4,750/\text{mm}^3$, 혈색소 13.1 g/dL, 혈소판 127,000/mL, 16주 후에도 백혈구 $7,640/\text{mm}^3$, 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 120,000/mL로 유지되었다. 약 10개월 후 시행한 검사상 혈소판 145,000/mL로 정상 하한치로 측정되었다. 환자 치료 16주 후 갑상선기능검사는 삼요오드로닌 142 ng/dL, 유리티록신 1.08 ng/dL, 갑상선자극호르몬 0.1 mIU/mL로 더욱

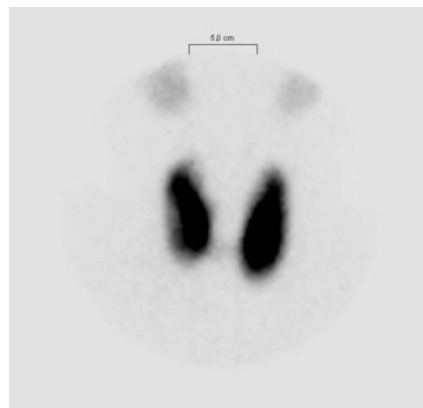


Fig. 3. Thyroid scan. Thyroid scan shows asymmetric thyroid enlargement and heterogeneously increased radioisotope uptake.

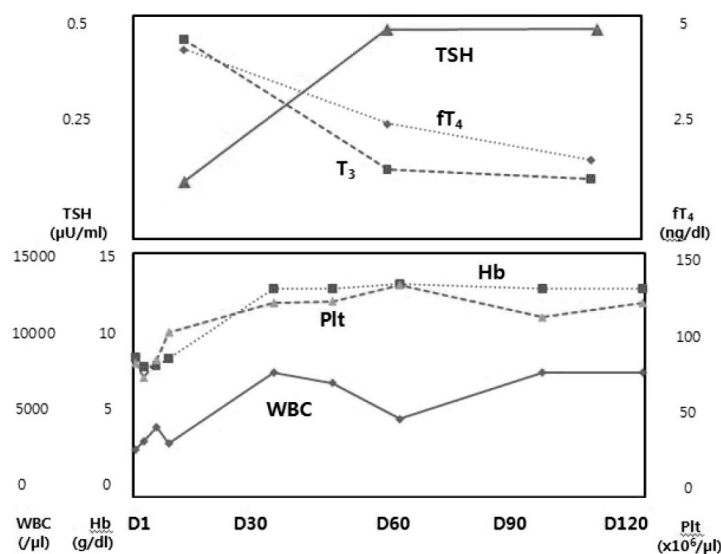


Fig. 4. Clinical course. Antihyperthyroid therapy (PTU 300 mg daily p.o.) was initiated at the time of diagnosis of Graves disease. T₃ and fT₄ concentration were slowly normalized with restoration of pancytopenia for 3 months. FT₄, free T₄; T₃, total T₃; TSH, thyroid stimulating hormone; WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin, Plt: platelet.

호전된 소견 보였다(Fig. 4).

고 찰

갑상선 호르몬의 과잉은 조혈기능에 영향을 줄 수 있으며, 갑상선중독증에서 경미한 혈액학적 이상은 흔히 동반된다. 갑상선중독증에서는 갑상선호르몬의 증가에 따라 대사율과 산소소비가 증가되며 이로 인해 조직 허혈 및 적혈구 생성인자 증가에 따른 적혈구증가가 발생할 수 있으나[2,7], 빈혈 또한 약 12~34% 빈도로 발생할 수 있고[2,8], 이 경우 철, 엽산, 시아노코발라민 등의 결핍[7~11], 철 대사 장애[8~10,12], 비후된 그물내피계통에 의한 적혈구 생존기간 감소[7], 효과적이지 않은 조혈[12] 등이 빈혈의 원인으로 제시되고 있다.

백혈구감소증은 치료받지 않은 갑상선기능항진증 환자의 15~30%에서 보고된다[10]. 말초혈액에서의 백혈구감소와 골수에서의 과립백혈구 과형성을 보이는 경우에는 갑상선호르몬의 과다분비에 의한 비효과적인 과립구생성을 백혈구감소증의 원인인 것으로 볼 수 있다는 보고가 있었으며, 또 다른 기전으로서 갑상선중독증 자체에 의한 백혈구의 생존기간 단축도 가능한 기전으로서 제시되고 있다[1,2]. 갑상선중독증에서 혈소판감소증이 발생하는 기전에 대하여는 비장항진에 의한 생존기간 감소를 원인으로 보고한 예가 다수 있으며[13,14], 비장종대가 없더라도 비장의 기능적 항진에 의해 혈소판수명의 감소가 있을 수 있다는 보고도 있다[2]. 본 증례의 경우 이학적 소견에서 비장종대 없었으며, 복부 전산화단층촬영상 정상크기의 비장 보여 비장의 기능적 항진에 의한 혈소판 감소를 의심할 수 있겠다. 자가면역에 의한 중증의 혈소판감소증이 갑상선중독증의 2~5%에서 발생되며, 그레이브스병과 하시모토갑상선염 환자의 50%에서 항혈소판항체가 보고된바 있으며[15], 면역혈소판감소자색반 등에서 볼 수 있는 자가면역기전 또한 갑상선중독증에서의 혈소판감소증과 관련이 있는 것으로 보인다[1,16].

갑상선기능항진증의 치료 전에 발생하는 범혈구감소증은 드물게 보고되고 있으며, 이의 발생기전에 대하여는 갑상선중독증으로 인해 비장기능이 항진되어 혈구세포의 생존기간이 감소된다는 설과, 과도한 갑상선호르몬에 의해 조혈모세포의 분화 및 성숙 과정이 방해 받기 때문이라는 설 등이 제안되고 있다[1,2]. 본 증례의 경우 말초혈액 도말 검사에서 정상적혈구 정상색소성빈혈 및 범혈구감소 소견을 보이며, 골수검사에서 세포충실성 및 성숙과정이 모두 정상이며 골수이형성증후군의 소견이 보이지 않아, 범혈구감소증이 갑상선중독증으로부터 기인한 것으로 판단할 수가 있었으며 항갑상선제를 통한 치료 후 갑상선호르몬의 정상화와 더불어 범혈구감소증도 호전되었다.

메티마졸 및 프로피오킬우라실 등의 항갑상선제로 갑상

선기능항진증을 치료할 때 부작용으로서 무과립구증, 혈소판감소증 등이 드물게 나타날 수 있으며 특히 범혈구감소증은 극히 드물게 나타나는 것으로 보고되어 있고[4,5,6], 그 기전은 아직 정확히 밝혀져 있지 않으나 면역학적 기전 혹은 직접적인 독성 효과 등에 의한 기전 등이 가능한 설로 제안되고 있다. 갑상선기능항진증 환자에서 치료 전후에 범혈구감소증을 포함한 혈액학적 이상이 나타날 수 있으므로 이를 확인하기 위한 검사가 필수적이라 하겠다. 갑상선기능항진증에 의한 범혈구감소증의 경우에 원인질환이 호전되면 혈액학적 이상 또한 호전되므로 항갑상선제 치료의 금기가 될 수 없으나, 항갑상선제로 치료 후 갑상선기능이 정상화된 이후에 다시 추적 검사하여 말초혈액 검사상 세포수치의 정상화가 없을 시 골수 검사의 재확인 필요할 것으로 사료된다.

범혈구감소증을 보이는 환자에서 특별한 원인이 발견되지 않을 시 갑상선중독증이 그 원인일 수 있으므로, 특이 증상의 동반이 없어도 갑상선기능검사를 시행하는 것이 추천 될 수 있겠다[2]. 또한 갑상선중독증환자의 치료 전후에 백혈구감소, 빈혈, 혈소판감소 혹은 범혈구감소증이 나타날 수 있으므로, 진단 시와 치료 중에 온혈구계산을 시행하여야 하겠다.

요 약

저자들은 그레이브스병에 동반된 범혈구감소증으로 진단된 환자에게 항갑상선제를 투여하여 갑상선중독증이 호전됨에 따라 범혈구감소증 또한 정상으로 회복된 국내에서의 첫 예를 경험하였다. 환자는 심계항진과 호흡곤란을 주소로 내원하였으며, 말초혈액에서 범혈구감소증을 보였으나, 골수검사는 정상소견이어서 다른 원인질환을 배제할 수 있었다. 갑상선기능검사 및 갑상선스캔 등을 통해 그레이브스병으로 진단이 되었고, 환자의 범혈구감소증은 그레이브스병에 의한 갑상선중독증에 기인한 것으로 판단하여 항갑상선제를 투여하며 추적 관찰한 결과, 갑상선기능이 정상으로 회복됨에 따라 범혈구감소증 또한 호전됨을 확인할 수 있었다. 혈액검사상 범혈구감소증이 보이는 경우, 그 원인으로서 갑상선기능항진증을 염두에 두고 갑상선기능검사를 시행하는 것이 고려되어야 하며, 갑상선중독증 환자의 치료 전후에 온혈구계산을 시행하여 혈액학적 이상을 확인할 것을 추천하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Soeki T, Tamura Y, Kondo N, Shinohara H, Tanaka H, Bando K, Fukuda N: A case of thyrotoxicosis with pancytopenia. Endocr J 48:385-389, 2001

2. Lima CS, Zantut Wittmann DE, Castro V, Tambascia MA, Lorand-Metze I, Saad ST, Costa FF: Pancytopenia in untreated patient with Graves' disease. *Thyroid* 16: 403-409, 2006
3. Akoum R, Michel S, Wafic T, Emile B, Marwan M, Khaled H, Gerard A: Myelodysplastic syndrome and pancytopenia responding to treatment of hyperthyroidism: peripheral blood and bone marrow analysis before and after antihormonal treatment. *J Cancer Res Ther* 3: 43-46, 2007
4. Lee JH, Lee J, Sung SH, Bae SH, Kim SG, Oh HK: A case of methimazole-induced pancytopenia: successful treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *J Korean Soc Endocrinol* 21:548-551, 2006
5. Breier DV, Rendo P, Gonzalez J, Shilton G, Stivel M, Goldztein S: Massive plasmocytosis due to methimazole-induced bone marrow toxicity. *Am J Hematol* 67:259-261, 2001
6. Biswas N, Ahn YH, Goldman JM, Schwartz JM: Aplastic anemia associated with antithyroid drugs. *Am J Med Sci* 301:190-194, 1991
7. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK: Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 40:211-220, 1975
8. Boitard C, Anciaux-Lespine ML, Eugene C, Quevauvilliers J: Anaemia and microcytosis during thyrotoxicosis. Physiopathological discussion. 36 cases (author's transl). *Nouv Presse Med* 8:499-502, 1979
9. Macaron CI, Macaron ZG: Increased serum ferritin levels in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 96:617-618, 1982
10. Kuhn JM, Rieu M, Wolf LM, Courtois H, Bricaire H, Luton JP: Hematologic repercussions of disorders of thyroid secretion. *Presse Med* 13:421-425, 1984
11. Burns RW, Burns TW: Pancytopenia due to vitamin B12 deficiency associated with Graves' disease. *Mo Med* 93:368-372, 1996
12. Lahtinen R: Sideroblast and haemosiderin in thyrotoxicosis. *Scand J Haematol* 25:237-243, 1980
13. Adrouny A, Sandler RM, Carmel R: Variable presentation of thrombocytopenia in Graves' disease. *Arch Intern Med* 142:1460-1464, 1982
14. Panzer S, Haubenstock A, Minar E: Platelets in hyperthyroidism. Studies on platelet count, mean platelet volume, 111-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M. *J Clin Endocrinol Metab* 70:491-496, 1990
15. Hymes K, Blum M, Lackner H, Karpatkin S: Easy bruising, thrombocytopenia, and elevated platelet immunoglobulin G in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* 94:27-30, 1981
16. Kitao T, Takiguchi T, Kawamura H, Miyabo S, Hattori K: Basedow's disease complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. A case report. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 62:380-383, 1973