

## D-penicillamine 투여력이 없는 전신경화증-쇼그렌 증후군 환자에서 발생한 중증근육무력증 1예

국민건강보험공단 일산병원 내과<sup>1</sup>, 신경과<sup>2</sup>, 핵의학과<sup>3</sup>

차민섭<sup>1</sup> · 최유리<sup>1</sup> · 곽민섭<sup>1</sup> · 이찬희<sup>1</sup> · 조정희<sup>2</sup> · 최일생<sup>2</sup> · 김선정<sup>3</sup>

= Abstract =

### Co-occurrence of Myasthenia Gravis in a Patient with Systemic Sclerosis-Sjögren's Syndrome without D-penicillamine Therapy

Min Seob Cha<sup>1</sup>, Yu Ri Choi<sup>1</sup>, Min Seob Kwak<sup>1</sup>, Chan Hee Lee<sup>1</sup>,  
Jeong Hee Cho<sup>2</sup>, Il Saeng Choi<sup>2</sup>, Sun Jung Kim<sup>3</sup>

*Departments of Internal Medicine<sup>1</sup>, Neurology<sup>2</sup>, and Nuclear Medicine<sup>3</sup>,  
National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea*

Systemic sclerosis is an autoimmune disease characterized by progressive fibrosis of the skin and visceral organs. Myasthenia gravis is also an autoimmune disease characterized by weakness and fatigue of skeletal muscles. The symptoms of systemic sclerosis and myasthenia gravis overlap clinically, so the recognition of disease co-occurrence may be delayed. Co-occurrence of myasthenia gravis and systemic sclerosis is very uncommon and usually diagnosed after use of D-penicillamine for treating the systemic sclerosis. We report a case of a 49-year-old female patient who complained of general weakness and was diagnosed with myasthenia gravis. Four months earlier she was diagnosed with systemic sclerosis with Sjögren's syndrome and her medications did not include D-penicillamine.

**Key Words:** Scleroderma, Myasthenia gravis, Sjögren's syndrome

<접수일 : 2010년 8월 30일, 수정일 : 2010년 9월 13일, 심사통과일 : 2010년 9월 14일 >

※통신저자 : 이 찬 희

경기도 고양시 일산구 백석동 1232번지

국민건강보험공단 일산병원 류마티스내과

Tel : 031) 900-0575, Fax : 031) 900-0343, E-mail : chanheell@paran.com

## 서 론

전신경화증은 피부와 내부 섬유화를 특징으로 하는 만성 전신성 자가면역질환이다. 병의 기전은 명확하지 않지만, 자가항체에 의한 면역학적 기전으로 혈관 내피세포 손상과 섬유 모세포가 활성화되어 과도한 콜라겐이 조직 내에 침착되며, 유병률은 매우 낮아 미국의 경우 10만명 당 1~2명이 발병하는 것으로 알려져 있다 (1,2).

중증근육무력증은 자가면역에 의한 신경근 접합부 질환으로 근력 약화와 피로를 동반하게 되며 활동량이 많을수록 피로감이 증가되고 휴식에 의해서 기능이 회복되는 질환이다. 중증근육무력증은 갑상선염, 전신홍반루푸스, 류마티스관절염과 같은 자가면역 질환과 동반될 수 있으며 전신경화증과도 동반될 수 있으나, 이는 주로 D-penicillamine을 투여 받던 환자에서 나타나는 것으로 알려져 있다 (3,4). 이에 저자들은 D-penicillamine을 투여 받은 과거력이 없는 전신경화증-웨그렌 증후군 환자에서 중증근육무력증이 발생한 것을 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

**환 자:** 49세 여자

**주 소:** 전신무력감과 발음장애

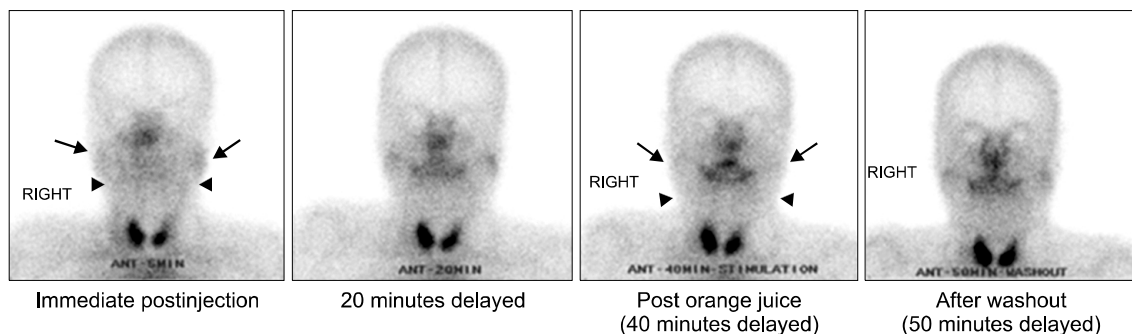
**현병력:** 내원 한달 전부터 조금만 움직여도 전신적인 무력감이 생겨 내원하였다. 이 무력감은 오후

에 점차 심해지나 쉬면 호전되어 아침에는 없어지는 양상이고, 말을 하면 점차 발음이 어둔해지는 증상이 동반되었다고 한다. 환자는 약 4년간 눈의 이물감과 입이 마르는 증상, 약 한 달간의 레이노 현상을 주소로 4개월 전 내원하였고, 이때 양측 손과 손가락 피부의 경화, 손발가락 경화증 소견과 함께 항 centromere 항체, 항 Ro 항체가 양성반응을 보였고, 타액선 신틸그라피상 양측 귀밑샘과 턱밑샘의 방사능 섭취가 미만성으로 감소된 소견을 보여(그림 1) 전신경화증-웨그렌 증후군으로 진단받고 면역억제제나 스테로이드 투여 없이 니페디핀과 인공 누액 치료를 받으면서 외래에서 추적관찰 중이었다.

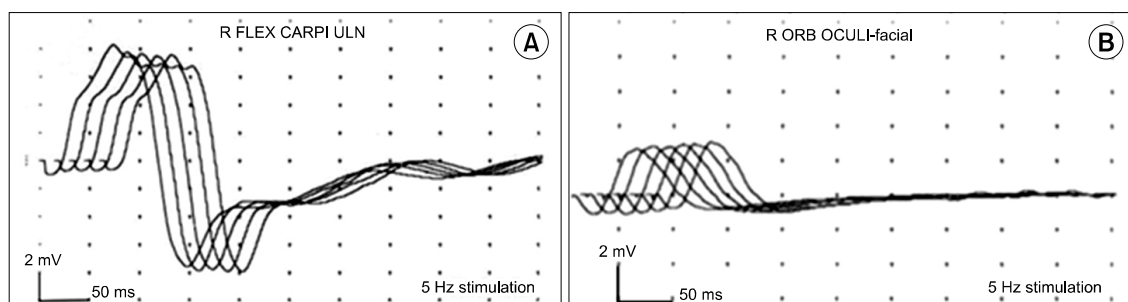
**진찰 소견:** 내원 시 혈압 125/80 mmHg, 맥박 95회/분, 호흡 16회/분, 체온 36.5°C이었으며 의식은 명료하였으나, 만성병색을 보였고, 결막충혈, 피부발진, 피하결절, 구강점막의 궤양소견은 보이지 않았다. 흉부청진에서 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 없었으며 양측 폐음은 깨끗하였다. 손과 손가락의 피부는 딱딱하였으며, 손발가락 경화증 소견이 보였고, 코인설 주위 근육의 쇠약감이 있었다. 신경학적 진찰상 구음장애와 비음이 있고 근력검사서 경부 굴전과 신전이 grade 4+ (Great Britain의 medical research council 방법상)로 관찰되었고 사지의 근력약화는 뚜렷하지 않았다. 눈꺼풀꺼짐증이나 안구운동장애는 없었으며 감각과 반사도 정상이었다.

**과거력:** 내원 약 2년 전 뒷목 및 양팔의 통증을 주소로 입원하여 경추 추간판 탈출증 진단받고 수술 받았다.

**사회력:** 특이사항은 없었다.



**Fig. 1.** Salivary gland scan showed diffusely decreased uptake of radiotracer in the bilateral parotid (arrows) and submandibular glands (arrow heads).



**Fig. 2.** Repetitive nerve stimulation test revealed a decremental response in the right flexor carpi ulnaris muscle of more than 10% at a low stimulation rate (5 Hz), (A) but no decremental response in the right orbicularis oculi muscle (B).

**검사실 소견:** 말초혈액 검사상 백혈구  $6,400/\text{mm}^3$ , 혈색소 12.5 g/dL, 혈소판  $407,000/\text{mm}^3$ 이었으며, 혈침 속도는 12 mm/hr (정상치 10~30)였고 CRP는 0.51 mg/dL (정상치 0~1.00)이었다. 혈청 생화학 검사상 BUN 14 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL, AST 22 IU/L, ALT 16 IU/L, 요산 3.1 mg/dL, 콜레스테롤 188 mg/dL, CK 67 IU/L (정상치 26~140), LDH 165 IU/L (98~192)로 정상범위였고 aldolase 10.7 U/L (7.6 이하)였다. 면역학적 검사 상 항핵항체는 1:320으로 양성(centromere pattern)이었으며, 류마티스인자는 음성이었다. 항 centromere 항체, 항 Ro 항체는 양성을 보였고 항 Sm 항체, 항 dsDNA 항체, 항 cardiolipin 항체, 항 nRNP 항체, 항 La 항체, 항 Scl-70 항체, 항 histone 항체, 항 Smith 항체, 항 cardiolipin 항체는 음성이었으며, HLA DR검사서 HLA DR4, DR11 양성이었다. 운동에 의한 근력약화여부를 확인하기 위해 시행한 반복신경자극검사(Jolly test)에서 우측 척추수근 굴근(flexor carpi ulnaris)에서 저 빈도(5 Hz) 반복자극에 대해 감소된 반응(10% 이상)을 보였고(그림 2), 아세틸콜린 수용체 결합 항체는 0.01 미만(정상치 0~0.2), 아세틸콜린 수용체 차단 항체는 7% 미만(정상치 15% 미만)으로 음성이었다.

**방사선학적 소견:** 목 초음파상 오른쪽 갑상선에 약  $0.2 \times 0.3$  cm 크기의 양성으로 보이는 결절 외 특이 소견 없었으며 흉부 전산화단층촬영상 좌상엽에 양성으로 보이는 결절 외 전신경화증과 연관된 폐침범의 소견이나, 가슴샘종(thymoma), 가슴샘 비대 등의 소견은 보이지 않았다.

**기타 검사 결과:** 폐기능 검사 및 폐 확산능 검사

상 정상 소견이었고 경흉부 심초음파상 특이소견 보이지 않았다.

**결과 및 치료:** 환자는 증상, 혈액검사 및 반복신경자극검사 등을 토대로 혈청검사음성 중증근무력증(seronegative myasthenia gravis)으로 진단되었고, 미국 Myasthenia Gravis Foundation 임상분류 IIa (mild weakness affecting other than ocular muscles-predominantly affecting limb, axial muscles, or both)로 분류되었다 (5). 전신경화증 및 쇼그렌 증후군으로 진단받고 치료 중이던 환자로 치료제에는 D-penicillamine이 포함되지 않은 상태에서 중증근무력증이 동반된 것으로 진단되어 피리도스티그민(pyridostigmine)투여를 시작하였다. 기존의 류마티스 약제와 함께 피리도스티그민을 투여 받으면서 전신적인 무력감 및 발음장애는 호전되었으며 추적 검사한 반복신경자극검사에서도 호전된 소견을 보였다.

## 고 찰

전신경화증은 피부와 내부 섬유화를 특징으로 하는 만성 전신성 자가면역질환으로 피부 근육염, 다발성 근육염, 전신홍반루푸스, 류마티스관절염, 혼합결합조직질환 등과 동반될 수 있다 (6). 중증근무력증은 자가면역에 의한 신경근 접합부 질환으로 다른 자가면역질환과 동반되어 나타날 수 있으며, 그 빈도는 보고에 따라 약 2.3~21.9%까지 다양하다. 동반될 수 있는 질환으로는 갑상선 질환(그레이브스병, 하시모토병), 폐양성 대장염, 전신홍반루푸스, 다발성 근육염, 용혈 빈혈, 적혈구 무형성증, 사구체

신염, 천포창, 악성빈혈, 사르코이드증 등이 알려져 있으며 인슐린 의존성 당뇨병, 다분비선 증후군, 애디슨병, 류마티스관절염, 전신경화증, 웨그렌 증후군, 강직성척추염 등이 드물게 보고되고 있다(7,8).

1975년 Mitchell GW 등이 처음 전신경화증과 중증 근육무력증이 동반된 증례를 보고한 이래 수 차례의 증례들이 보고되었으며 (9), 국내에서는 박 등이 2002년 처음 증례를 보고하였다 (4). 두 개의 질환이 동반될 수는 있으나, 증례보고가 많지 않은 것은 전신경화증에서 동반될 수 있는 말초 신경병증이나 다발성 근육염의 증상이 중증근육무력증의 증상과 유사하여 중증근육무력증을 미처 의심하지 못하기 때문인 것으로 알려져 있다 (10,11). 두 질환이 동반되어 나타난 증례를 살펴보면 거의 대부분의 환자에서 전신경화증의 치료제로 D-penicillamine을 투여받았다. D-penicillamine은 교원질과 탄력소(elastin)형성 단계인 교차 연결(cross linking)을 저해하여 피부 비후 및 장기 침범을 억제하는 작용을 하기 때문에 전신경화증의 치료에 많이 사용되었던 약제이다. 이 약제의 부작용으로 콩팥증후군, 전신홍반루푸스, 천포창, Goodpasture 증후군, 다발성 근육염 및 중증근육무력증 등의 자가 면역 질환 발생, 재생불량성 빈혈, 호중구 감소증 및 혈소판 감소증 등의 혈액학적 부작용 등이 있다 (4,12). 따라서 전신경화증 환자에서 중증근육무력증이 동반되어 나타나고 그 환자에서 전신경화증의 치료제로 D-penicillamine이 포함된 경우에는 D-penicillamine에 의해 이차적으로 중증근육무력증이 발생한 것으로 추정하고 있다 (3). 본 증례는 전신경화증으로 진단받고 니페디핀을 투여 받던 환자로 전신경화증의 치료제로 D-penicillamine은 포함되지 않았으며, 경과 관찰 중 무력감이 생겨 시행한 반복신경자극검사를 통해 중증근육무력증이 동반됨을 확인한 경우이다. 이 환자의 치료약제에는 D-penicillamine이 포함되지 않았기 때문에 기존의 전신경화증과 중증근육무력증이 동반된 환자들과는 다른 기전에 의해 중증근육무력증이 발생하였을 것으로 추정된다. D-penicillamine과 연관되어 발생한 전신경화증-중증근육무력증 환자에서는 HLA DR1의 빈도가 높기 때문에 유전적 요인이 관여할 것이라는 보고도 있으나, 본 환자는 HLA DR4, DR11 양성으로 D-penicillamine과 연관되어 발생한 기존의 보고와는 다른 결과를 보였

다 (13,14). 또한 본 증례에서는 아세틸콜린 수용체 항체가 음성이었으나, 중증근육무력증과 전신경화증이 동반된 14명의 환자를 분석한 논문 (15)에 의하면 아세틸콜린 수용체 항체를 검사한 11명의 환자 중 10명에서 이 항체가 증가되어 있었다. 이 결과 역시 기존의 보고와는 다른 소견으로 보인다. 따라서 전신경화증환자에서 D-penicillamine을 사용하지 않았더라도 무력감이 생기는 경우에는 중증근육무력증이 생길 수 있음을 고려하여 이에 대한 감별진단이 필요하며 아세틸콜린 수용체 항체가 음성을 보이더라도 반복신경자극검사 등을 시행하여 혈청검사 음성 중증근육무력증 발생여부에 대한 확인이 필요할 것으로 보인다.

## 요 약

중증근육무력증, 전신경화증, 웨그렌 증후군은 자가면역성 질환으로 여러 질환들이 동반될 수 있으나 전신경화증이 중증근육무력증과 동반된 증례는 드물게 보고되고 있다. 전신경화증과 중증근육무력증이 동반된 증례의 대부분은 전신경화증의 치료를 위해 D-penicillamine을 사용하던 환자에서 발생하였다. 저자들은 평소 안구건조증, 구강건조증을 호소하였고 손가락경화증을 주소로 내원하여 전신경화증 및 웨그렌 증후군 진단 후 약제에 D-penicillamine이 포함되지 않은 상태에서 치료하던 중 약 4개월 뒤 전신 무력감등이 동반되어 반복신경자극검사 등을 통해 중증근육무력증을 진단한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Kucharz EJ. Thyroid disorders in patients with progressive systemic sclerosis: a review. Clin Rheumatol 1993;12:159-61.
- 2) Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum 1998; 41:778-99.
- 3) Steen VD, Blair S, Medsger TA Jr. The toxicity of D-penicillamine in systemic sclerosis. Ann Intern Med 1986;104:699-705.

- 4) Park DH, Lee EY, Ahn MS, Kim I, Chung SM, Shin JH, et al. A case of myasthenia gravis in a patient with diffuse systemic sclerosis developed during D-penicillamine treatment. *J Korean Rheum Assoc* 2002;9:131-6.
- 5) Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America. *Neurology* 2000;55:16-23.
- 6) Kang SW, Lee YJ, Cha HS, Kim HA, Park MH, Oh MD, et al. Study on the clinical characteristics of systemic sclerosis. *Korean J Med* 1999;57:979-87.
- 7) Bhalla R, Swedler WI, Lazarevic MB, Ajmani HS, Skosey JL. Myasthenia gravis and scleroderma. *J Rheumatol* 1993;20:1409-10.
- 8) Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen HJ. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand* 1989;80:290-5.
- 9) Mitchell GW, Lichtenfeld PJ, McDonald CJ. Myasthenia gravis and scleroderma. An unusual combination of diseases. *JAMA* 1975;233:531.
- 10) Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:1292-5.
- 11) Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;29:484-505.
- 12) Lee DW, Lee SM, Lee JH, Sin HJ, Chung JS, Cho GJ, et al. A case of severe aplastic anemia induced by d-penicillamine in systemic scleroderma. *Korean J Med* 2005;69:S970-3.
- 13) Drosos AA, Christou L, Galanopoulou V, Tzioufas AG, Tsiakou EK. D-Penicillamine induced myasthenia gravis: clinical, serological and genetic findings. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:387-91.
- 14) Hill M, Moss P, Wordsworth P, Newsom-Davis J, Wilcox N. T-cell responses to D-penicillamine in drug induced Myasthenia gravis: recognition of modified DR1: peptide complex. *J Neuroimmunol* 1999;97:146-53.
- 15) Zivkovic SA, Medsger TA Jr. Myasthenia gravis and scleroderma: two cases and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:388-91.