

## 갑상선 암 진단 중 발견된 이차성 항인지질항체 증후군 1예

강승훈 · 최성재 · 이영호 · 지종대 · 송관규

고려대학교 의과대학 류마티스내과학교실

### A Case of Secondary Antiphospholipid Antibody Syndrome with Thyroid Cancer

Seung Hun Kang, Sung Jae Choi, Young Ho Lee, Jong Dae Ji, Gwan Gyu Song

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Korea University Medical College, Seoul, Korea

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is defined as the presence of lupus anticoagulant antibody or anticardiolipin antibody with vascular thrombosis or pregnancy complications. APS can be associated with autoimmune disease or infectious disease. APS has also been reported in conjunction with variety of solid and hematologic malignancies. There were some reports on APS which were accompanied by hematologic malignancy, but there was no report with solid malignancy in Korea. We experienced one case of secondary APS, which was diagnosed during pre-operative

evaluation of thyroid cancer. This patient had prolonged aPTT (activate partial thromboplastin time) and decreased coagulation factors which were regarded as hemophilia at first. Although the precise mechanism of the relationship between APS and cancer has not been proven thoroughly, APS can be accompanied by various malignancies. So proper screening and early detection of malignancies in APS patients are recommended.

**Key Word.** Antiphospholipid antibody syndrome, Malignancy, Thyroid cancer

### 서론

항인지질항체 증후군은 임상적으로 동맥이나 정맥의 혈전증, 혹은 여성에서의 반복적인 유산이나 태반 기능부전을 특징으로 하는 질환이다. 진단에는 지속적인 항인지질항체의 확인을 필요로 한다 (1).

항인지질항체 증후군은 심부정맥 혈전증, 다발성 뇌경색, 신경학적 이상, 심근경색, 신경색, 폐색전 등과 같은 다양한 임상 양상을 보일 수 있다. 동반 질환으로는 자가면역 질환(류마티스관절염, 전신성 경화증, 쇼그렌 증후군, 전신혈관염), 만성 감염증(C형 간염 바이러스, 사람 면역결핍 바이러스)과의 연관성이 밝혀져 있으며 최근 다양한 종류의 고형암과 혈액암과의 관련성도 보고되고 있다 (1-6).

국내에서는 항인지질항체 증후군과 혈액암의 관계에 대해서는 증례 보고가 있었으나 고형암과 연계되어 발견된 경우는 현재까지 발표된 바가 없었다.

이에 저자들은 최근 갑상선 암 수술 준비도중 혈액 응고수치의 이상을 보인 환자에서 항인지질항체 증후군을 진단하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

**환자:** 54세 여자

**주소:** 혈액응고 수치(aPTT)의 이상

**현병력:** 우연히 발견된 갑상선 종물에 대해 세침 흡인으로 유두상 갑상선 암종을 진단 받은 환자로 수술 전 검사 중 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)의 지속적 연장 소견을 보여 의뢰 되었다.

**과거력 및 가족력:** 직업은 가정 주부였으며 결혼 후 자연유산이 3회 있었다(임신 8주째, 12주째, 16주째). 갑상선염이나 갑상선 기능 장애의 과거력은 없었다. 2004년 양측 하지 부종으로 심부정맥 혈전증 진단 하에 와파린 복용 중이

<접수일 : 2010년 6월 19일, 수정일 : 2010년 9월 24일, 심사통과일 : 2010년 10월 10일>

통신저자 : 최 성 재

경기도 안산시 단원구 고잔동

고려대학교 안산병원 류마티스내과

E-mail : csjmd@hotmail.com

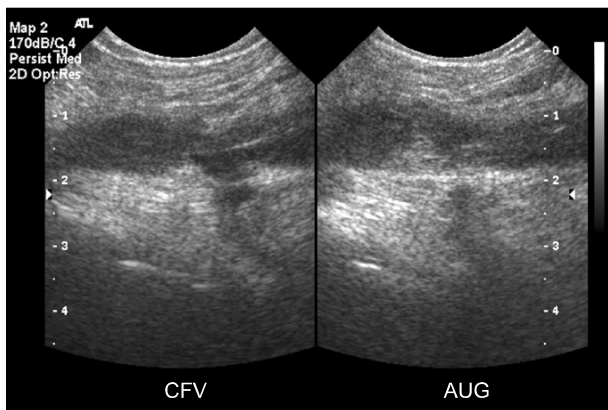
었다(그림 1).

**음주력:** 특이사항 없음

**흡연력:** 특이사항 없음

**이학적 소견:** 내원시 혈압은 127/80 mmHg, 맥박수 88회, 체온 36.6도, 호흡수 20회/분이었고 의식은 명료하였다. 안면과 전 흉부로 홍반성 구진이 관찰되었다. 양측 종아리 안쪽으로 갈색의 피부색 변화가 관찰되었으며 이는 발목 관절 상방 및 무지 상방에서도 관찰되었다(그림 2).

**검사 소견:** 말초혈액 검사에서 혈색소 12.6 g/dL, 백혈구  $5,200/\text{mm}^3$  (호중구 55.5%, 림프구 38.4%, 호산구 0.3%), 혈소판  $178,000/\text{mm}^3$ 이었고 적혈구침강속도(ESR)는 59 mm/hr으로 증가되어 있었다. 혈청 생화학 검사상 나트륨 137 mmol/L, 칼륨 4.5 mmol/L, 염소 104 mmol/L이었고 신기능 및 간기능 검사는 정상이었다. 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간(PT) 13.6초(참고치: 11.8~14.3초), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 92.8초(참고치: 32~41.2초)로 연장되어 있



**Figure 1.** Doppler ultrasound showed filling defects in the cutaneous femoral vein.



**Figure 2.** Scar-changed typical reticular erythema (livedo racemosa) was observed on the ankles of the patient.

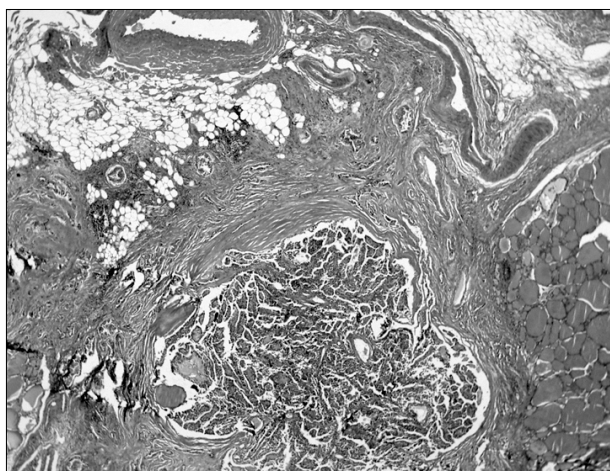
었다. 이는 혈장 혼합 검사에서 정상 혈청과 1:1 및 4:1로 혼합하였으나 각각 106.3초, 101.4초로 교정되지 않았다. 출혈시간은 2.0분(참고치: 1.5~8.5분)이었다. 혈액응고 인자는 응고인자 8번(참고치: 60~140%)과 9번(참고치: 60~140%)에서 각각 14%와 11%로 감소 소견 보이고 있었다. S단백의 활성화도는 33% (참고치: 58.7~119.2%)로 감소되어 있었고, 응고인자 8번과 9번에 대한 항체 검사 결과 양성으로 판명되었다. 항카디오리핀 항체(aCL)는 95.0 U/mL (참고치: <23)이었으며 항인지질 항체(aPL)는 79.0 U/mL (참고치: 0~10), 루푸스 항응고 인자는 135.0 (참고치: 음성)로 상승되어 있었다. 항 ds-DNA 양성 소견 보였으며 형광 항핵항체는 peripheral pattern으로 1 : 80 역가로 양성이었다. ENA 검사상에서는 nucleosomes 양성, histones 양성이었다.  $\beta$ 2-GPI IgG는 131.6 (참고치: <20),  $\beta$ 2-GPI IgM 은 1.0 (참고치: <20) 소견을 보였다. 갑상선기능검사상 T3 87.2 ng/dL (참고치: 78~182 ng/dL), free T4 1.18 ng/dL (참고치: 0.79~1.86 ng/dL, TSH 4.71 uIU/mL (참고치: 0.17~4.05 uIU/mL)로 무증상 갑상선 기능저하증 소견 보이고 있었다.

**방사선 소견:** 09년 10월에 시행한 경부 CT에서 갑상선의 좌측 하엽으로 내부에 석회화가 동반된 조영 증강 되지 않는 0.5 cm 미만의 저 음영의 종괴가 관찰이 되었다. 경부에 특별한 임파선 종대는 없었다(그림 3).

**경과 및 치료:** 이상의 검사 결과들을 토대로 전신홍반루푸스 진단 기준 중에 혈부 발진 소견 및 광과민성, 항핵항체 양성 그리고 항 ds-DNA 양성 소견으로 11가지 기준 중에 4가지를 충족하여 전신홍반루푸스로 진단 할 수 있었다. 반복된 유산과 양하지 혈전증의 과거력이 있고, 항카디오리핀 항체 양성 및 루푸스 항응고인자 2회 이상 양성,  $\beta$ 2-GPI 양성으로 항인지질항체 증후군을 진단 할 수 있었다. 이후



**Figure 3.** Pre-enhanced CT scan of the patient's neck showed hypodense lesion in the left lower pole of the thyroid (arrow).



**Figure 4.** Pathology specimen of thyroid showed capsular invasion of a papillary type adenocarcinoma (H & E stain,  $\times 100$ ).

환자는 전갑상선 절제술을 하였으며 0.6 cm 크기의 좌측 유두상 갑상선 암종을 진단 하였다(그림 4). 절제면은 이상소견 보이지 않았으며 국소 임파절 7개 중 5개가 양성 소견으로 판명 되었다. 항인지질항체 증후군 및 루푸스에 대하여 hydroxychloroquine 투여하고 갑상선 전 절제술 시행 후 칼슘과 갑상선 호르몬을 보충하면서 외래에서 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

항인지질항체 증후군은 전신성 자가면역 질환, 여러 감염 질환이나 악성 종양과 동반되는 경우가 많다. 항인지질항체 증후군의 가능한 병태생리학적 가설로서 종양 항원에 대한 면역 체계의 항체 생성, 종양 세포에서의 직접적인 카디오리핀 항체 분비, 그리고 루푸스 항응고인자와 항카디오리핀 항체의 활성도에 대한 단클론 항체의 생산 가능성 등이 제시되고 있다 (1).

항인지질항체 증후군의 기전은 아직 연구가 필요한 분야로 남아 있으나, 현재까지 알려진 바로는 음전하가 형성된 인지질 표면에서 응고 기전 단계에 항인지질항체가 영향을 주어 질환이 유발 될 수 있을 것으로 보인다. 프로트롬빈에 대한 항체는 항 지혈 효과와 관련이 있을 수 있으며, C 단백질 및 아넥신 V 에 대한 항체는 정상적인 응고 효과에 손상을 줄 수 있는 것으로 보여진다 (1,7).

항인지질항체 증후군과 악성 종양과의 관련성에 있어서 Jude 등은 항인지질항체 양성인 100명의 환자 중에 17%에서 악성 종양이 발견 되었다고 하였으며 (8) Finazi 등은 항인지질항체 양성인 360명의 환자를 4년간 경과 관찰하여 0.28 인/년의 비호지킨성 림프종의 유병률을 보고 하였다 (9). Zuckerman 등의 보고에서는 216명의 악성 종양 환자와

88명의 건강한 대조군을 대상으로 연구하여 각각 22%, 3%의 항인지질항체 양성을 보고 하였으며 이는 통계적으로 유의한 차이( $p < 0.0001$ )를 보였다 (10).

항인지질항체 양성인 악성 종양을 진단 받은 1966년부터 2003년까지 120명의 환자군을 대상으로 하여 시행한 연구를 보면, 혈액 종양 환자군에서 가장 많이 보고 된 종양은 비호지킨성 림프종으로 15예 보고가 되었으며, B세포림프종이 10예 보고 되었다. 고형 종양 환자군에서 가장 많이 보고 된 종양은 유방암으로 15예 보고가 되었으며 폐암과 신장암이 각각 9예, 갑상선 암은 3예 보고 된 상태로 갑상선 암은 다른 악성종양에 비해서 일례가 적은 상태이다 (1). 국내에서 갑상선 암 진단 도중 발견된 항인지질항체 증후군은 이번이 처음이다.

항인지질항체 증후군의 진단은 임상기준(2가지)과 검사기준(3가지)을 만족 하여야 하며 각각의 기준 중에 적어도 임상기준 1개 이상과 검사기준 1개 이상을 만족시켜야 진단을 할 수 있다 (1,7). 본 증례에서는 혈전증과 반복된 유산의 임상기준 2가지를 모두 만족 하였으며 항카디오리핀항체 양성 및 루푸스 항응고인자 양성,  $\beta 2$ -GPI 양성 검사기준 3가지를 충족하여 항인지질항체 증후군을 진단할 수 있었다 (3,7,11).

항인지질항체 증후군은 젊은 여성에서 호발하는 것으로 알려져 있는데, 본 증례 환자의 증상은 49세에 처음 발현이 되었다. 국내 항인지질항체 증후군 환자 18명 의 평균 나이는 37.5세이며 이차성 항인지질항체 증후군은 7명(38.9%)으로 보고 되었다 (11).

항인지질항체 증후군의 치료는 증상이 없는 경우에는 치료하지 않는 것으로 되어 있으며 반복적인 정맥 혈전증에서는 와파린을 유지한다. 임신 10주 이상의 반복적인 유산의 경우에는 저용량의 헤파린이나 저 분자량 헤파린을 사용할 수 있다 (4,13). 본 증례의 환자는 수술 전에 저 분자량 헤파린을 사용하였으며 수술 이후에는 와파린으로 변경하여 항 혈전 치료를 하고 있으며, 지속적인 경과 관찰 및 추후 전신 요오드 스캔을 통해서 갑상선 암 전이에 대한 평가를 시행할 예정이다.

환자는 2004년 양측 하지 부종 및 심부 정맥 혈전증에 대한 검사에서 항인지질항체에 대한 평가는 시행하지 않았다. 2009년도에 갑상선 암 진단 시에는 임상적인 병력과 aPTT의 비정상적인 수치에 대해 항인지질항체 증후군을 의심 하였고 이에 본 질환을 진단 할 수 있었다.

자가면역질환에서는 갑상선염이 동반되는 경우가 일반인에 비해 흔하다고 보고 되고 있다. 저자들이 경험한 증례에서 환자는 갑상선염의 과거력은 없었고 갑상선 기능 검사상에서도 무증상 갑상선 기능저하증 소견 외에는 특이소견 없

었으며 경부 이학적 검사상에서도 갑상선종의 소견은 보이고 있지 않았다. 자가면역성 갑상선염을 가진 환자에서 항인지질항체가 흔히 동반되어 발견 되는데, 한 연구에서는 만성 갑상선염을 가지고 있는 환자의 43%에서 항인지질항체가 양성인 것으로 보고되었다 (14). 이와 같이 갑상선염 환자에서 항인지질항체의 발견 빈도가 높은 이유는 단순한 동반 현상으로 이해되고 있으나 장기간 추적 검사와 많은 수의 환자를 대상으로 갑상선 질환과 항인지질항체 증후군 간의 관계를 밝힐 필요가 있겠다.

## 요 약

최근 항인지질항체 증후군 환자에 있어서 악성 종양과의 연관성이 의심되는 증례들이 보고 되고 있다 (2, 5,6,15). 저자들은 갑상선 암을 진단하고 수술 전 검사 중에 발견된 항인지질항체 증후군 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다. 항인지질항체 증후군 환자에서 혈액암 및 고형암 등의 악성 종양의 발생 빈도가 높은 양상을 보이므로 적절한 암 스크리닝을 시행하는 것이 권장된다.

## 참 고 문 헌

1. Pham C, Shen YM. Antiphospholipid antibodies and malignancy. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:121-30.
2. Ciaudo M, Horellou MH, Audouin J, De Carbonnieres C, Conard J, Samama M. Lupus anticoagulant associated with primary malignant lymphoplasmacytic lymphoma of the spleen: a report of four patients. *Am J Hematol* 1991;38:271-6.
3. Samadian S, Estcourt L. Recurrent thrombo-embolic episodes: the association of cholangiocarcinoma with antiphospholipid syndrome. *Postgrad Med J* 1999;75:45-6.
4. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. Antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical significance and correlation to cytokine levels in acute myeloid leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Thromb Haemost* 1993;70:568-72.
5. Tincani A, Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev* 2010;9:200-2.
6. Yamamoto T, Ito M, Nagata S, Suzuki H, Togawa A, Nagase M, et al. Catastrophic exacerbation of antiphospholipid syndrome after lung adenocarcinoma biopsy. *J Rheumatol* 2000;27:2035-7.
7. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
8. Jude B, Goudemand J, Dolle I, Caron C, Watel A, Tiry C, et al. Lupus anticoagulant: a clinical and laboratory study of 100 cases. *Clin Lab Haematol* 1988;10:41-51.
9. Finazzi G. The Italian registry of antiphospholipid antibodies *Haematologica* 1997;82:101-5.
10. Reinstein E, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome and cancer. *Clin Rev Allergy immunol* 2007;32:184-7.
11. Rand JH, Wu XX, Andree HA, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome--a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997;337:154-60.
12. Lee WC, Lee SB, Kim YM, Hong JH, Seong EY, Park SM, et al. Clinical significance of antiphospholipid syndrome. *Korean J Med* 1998;55:325-33.
13. Lockshin MD, Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003;349:1177-9.
14. Nabriski D, Ellis M, Ness-Abramof R, Shapiro M, Shenkman L. Autoimmune Thyroid Disease and Antiphospholipid Antibodies. *American Journal of Hematology* 2000;64:73-5.
15. Jose A, Gomez P, Ricard C, Gerard E, Sira A, Silvia B, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:322-32.