

터너증후군에 동반된 강직성척추염 1예

김윤성 · 정유진 · 김현숙

조선대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Ankylosing Spondylitis Associated with Turner's Syndrome

Yun Sung Kim, Yu-Jin Jeong, Hyun-Sook Kim

Department of Internal Medicine, The Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

Turner's syndrome (TS) is a chromosomal disorder where phenotypic females have either a missing chromosome (45 XO) or a structural aberration in one of the chromosomes. Previous studies have suggested that women with TS may be at increased risk of several autoimmune diseases, such as Hashimoto thyroiditis, celiac disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, juvenile rheumatoid arthritis, and

vitiligo. Although a high risk has been documented for autoimmune diseases in TS, there is only one case reporting the relationship between TS and ankylosing spondylitis (AS) in the literature. Herein, we present an unusual case of AS associated with TS.

Key Words. Ankylosing spondylitis, Turner's syndrome

서 론

터너증후군은 X 염색체의 결손(45 XO) 또는 구조적 이상에 의해 발생하며 1938년에 처음 보고된 여성에서 발생하는 성염색체 질환이다. 생존 출생아 중 2,000~5,000명당 1명꼴로 발생하며 특징적 임상소견으로 저신장, 난소기능 상실에 따른 원발성 무월경, 성적 유치증, 불임, 익상경, 외반주 등이 있다. 또한 나이가 들면서 심혈관계 및 내분비계, 소화기계의 이상, 신질환, 근골격계 질환이 동반될 수 있다 (1-3). 한편 터너 증후군인 여성 환자들에서는 정상인들에 비해 제1형 당뇨병, 자가면역성 갑상샘염, 췌양성대장염, 크론병, 연소성 류마티스관절염, 건선, 백반증과 같은 자가면역 질환이 더 많이 발생한다고 보고되었으나 그 이유에 대해서는 여러 가지 가설이 있지만 아직까지 명확히 밝혀진 바는 없다 (4). 터너증후군 환자에서 강직성척추염이 동반된 경우는 국외문헌에는 1예 있었으나 국내에는

현재까지 보고된 바 없다. 저자들은 터너증후군으로 호르몬치료를 받던 환자가 강직성척추염을 진단받고 항종양괴사인자억제제 투여 후 증상 호전된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 28세 여자

주 소: 허리 및 둔부, 오른쪽 발목의 통증, 왼쪽 눈의 시력감소

현병력: 내원 6년 전 강직성척추염 진단받고 설파살라진(sulfasalazine) 및 비스테로이드성 소염제(NSAID) 등으로 증상 잘 조절되고 있었으나 내원 수개월 전부터 요통 및 둔부의 통증이 재발하여 점차 심해지고 오른쪽 무릎과 발목에 통증을 동반한 종창이 발생하였으며 왼쪽 눈에 포도막염이 발생하여 안과에서 국소 스테로이드 치료하였으나 일시적 증상 호전 후 증상 반복되어 내원하였다.

과거력: 6세 때 심실 중격 결손으로 수술하였으며 성장과정 중 저 신장과 사춘기 이후에도 무월경 및 다른 2차 성징이 나타나지 않아 산부인과 내원하여 시행한 염색체 검사상 핵형 45,XO으로 터너증후군 진단되었다. 이후 에스트로겐-프로게스테론 복합제제로 호르몬 치료를 하던 중 내

<접수일 : 2011년 3월 6일, 수정일 : 2011년 4월 12일, 심사통과일 : 2011년 4월 13일>

통신저자 : 김 현 숙

광주시 서석동 588번지

조선대학교병원 류마티스내과

E-mail : healthyra@chosun.ac.kr

원 8년 전부터 조조강직을 동반한 허리와 둔부의 통증 및 비 대칭성 발목 관절염, 족저근막염으로 정형외과에서 치료 받았으나 증상 지속되어 6년 전 본원 류마티스내과 내원하여 강직성척추염 진단받고 비스테로이드성 소염제 및 설과살라진 등의 약물 치료 중이다.

가족력: 특이소견 없음.

진찰 소견: 내원시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C이었다. 신체검사상에서 신장은 145 cm, 몸무게는 44 kg이었고 안구 소견상 왼쪽 눈의 충혈이 관찰되었다. 근골격계 진찰에서 오른쪽 무릎 관절 및 발목 관절의 압통 및 열감을 동반한 종창이 보였으며 Modified Schober 검사상 2.5 cm, 최대 흡기와 호기에서 흉위 변화는 3 cm, 기립상태에서 후두부와 벽 사이 거리는 4 cm으로 정상보다 감소된 소견 보였다.

Patrick-Fabre test와 천장관절 압박 검사(sacroiliac compression test)에서 좌우 모두 양성 반응을 보였다. Bath an-

kylosing spondylitis disease activity index (BASDAI)는 6.4점으로 증가되어 있었다. 그 외 경부 림프절 및 갑상선 비대 등의 소견은 보이지 않았고 호흡음 및 심음은 정상이었으며 복부진찰에서 간이나 비장의 비대 소견 보이지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 $5,210/\text{mm}^3$ (호중구 63.2%, 림프구 26.3%, 단핵구 6.8%, 호산구 0.1%, 호염구 0.7%), 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 $175,000/\text{mm}^3$ 이었다. 생화학검사에서 AST/ALT 33/29 U/L, 총 단백 7.10 g/dL, 알부민 4.08 g/dL, 혈액요소질소 10.6 mg/dL, 크레아티닌 0.71 mg/dL으로 정상이었고 요화학 검사상 혈뇨나 단백뇨는 없었다. 갑상선 기능은 정상이었다. 적혈구침강속도는 30 mmHr, C-반응성단백은 2.87 mg/dL로 상승되어 있었다. 면역학적 검사에서 류마티스인자, 항 CCP 항체, 항핵항체, 항중성구세포질항체는 음성이었고 유전자검사에서 HLA-B27은 양성이었다. 염색체 검사에서는 45, XO의 핵형을 보였다(그림 1).

방사선 소견: 단순천장관절 X-ray에서는 양측 천장관절 모두 관절연(joint margin)이 불명확해 보이며, 연골하경화(subchondral sclerosis)와 미란(erosion) 소견을 보이는 grade 2의 천장관절염이 관찰되었다(그림 2). 천장관절의 자기공명영상 소견은 T2강조영상에서 오른쪽 천장관절이 다발성 미란과 관절간격확장(joint space widening)을 보이고 있으며, 왼쪽 천장관절은 장골면에 고 신호강도의 골수부종 소견이 관찰되고 있었다(그림 3A). 지방억제 T2 강조영상에서도 양측 천장관절 모두 불규칙한 관절연을 보이는 천장관절염 소견을 보이고 있었다(그림 3B). DEXA를 이용한 골밀도 검사에서는 요추부위에 Z-score -3.0으로 감소되었다.

치료 및 경과: 환자는 강직성척추염 진단받은 후 설과살라진 2,000 mg/일과 비스테로이드성소염제로 치료 중이었으나 내원 수개월 전 부터 염증성 요통 및 둔부의 통증이 심해지고 무릎과 발목 등의 말초관절염이 재발하였으며 왼쪽 눈의 반복적인 포도막염 발생하여 항종양괴사인자억제제 중 수용체차단제인 에타너셉트(etanercept) 25 mg을 주

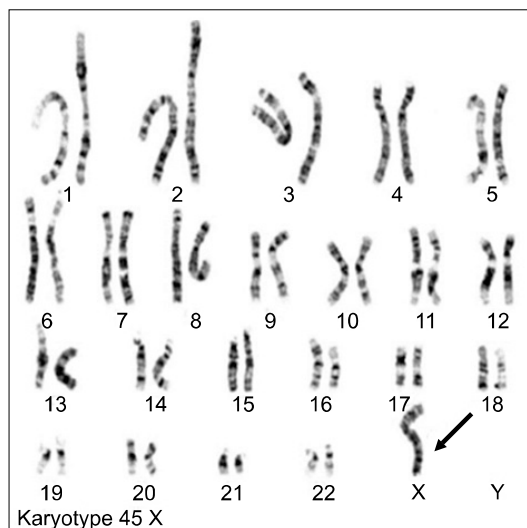


Figure 1. In chromosome analysis, karyotype of the patient was 45,XO (arrow).

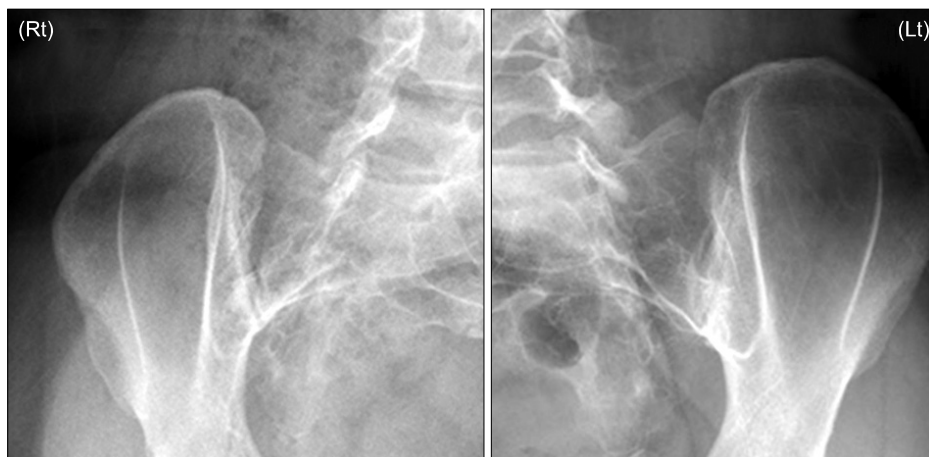


Figure 2. Oblique views of sacroiliac joints show minimal subcortical erosions, subchondral sclerosis, and indistinctness of joint space at the bilateral sacroiliac joint.



Figure 3. (A) Oblique coronal T2-weighted magnetic resonance image (MRI) shows multiple subcortical erosions, joint space widening in the right sacroiliac joint (white arrows) and bone marrow edema in the left sacroiliac joint (black arrow). (B) Oblique coronal fat-suppressed T2-weighted MRI shows an irregular margin, and subchondral sclerosis in the bilateral sacroiliac joints (black arrows).

2회 이하 주사하였다. 과거력 상 결핵에 대한 병력은 없었으나 피부결핵반응검사(PPD test)에서 8 mm의 발적을 동반한 경결(induration) 관찰되어 잠복 결핵에 대한 예방 약물 요법 동시에 시행하였다. 에타너셉트 주사 후 말초 관절염, 염증성 요통 및 포도막염의 재발이 없었으며, 3개월 후 시행한 반응평가에서도 BASDAI 1.6으로 감소되었다. 현재 별다른 합병증없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

터너증후군은 여성에서 가장 흔한 성염색체 질환 중 하나로 수태된 여성태아의 약 3%에서 발생하고 약 0.1%만이 생존하며 모든 자연유산의 15%를 차지한다. 발생빈도는 생존여아 2,000~5,000명당 1명이며 염색체 소전은 X 성염색체 중의 하나가 전부 소실 또는 부분 소실된 것으로, 임상증상으로는 단신과 성선 미숙, 익상경, 외반주 그리고 원발성 무월경 등이 특징이다 (5,6).

터너증후군 여성에서는 정상인들에 비해 자가면역 질환의 발생 위험이 더 증가되어 있음이 보고되었는데, 자가면역성 갑상선 질환과의 연관성이 가장 많이 보고 되어있으며 그 외 염증성 장질환, 연소성 류마티스관절염, 백반증 등이 보고되었다 (4). 덴마크에서는 1980년부터 2004년까지 터너증후군을 진단받은 798명의 여성을 대상으로 자가면역 질환의 연관성을 규명하기 위해 대규모 코호트 연구를 시행하였다. 즉, 터너증후군 환자에서 46가지의 서로 다른 자가면역 질환이 정상인에 비해 얼마나 발생 위험도가 높게 나타나는지를 조사하였다. 결과는 정상 여성에 비해 2배 이상 발생 위험이 증가하였고, 특히 남성에서 호발하는 자가면역 질환의 발생 위험도가 3.9배로 여성에서 자주 발생한 것으로 알려진 자가면역 질환의 발생 위험도인 1.7배 보다 훨씬 높은 것으로 나타났다 (4). 다른 염색체 이상 질환인 다운증후군이나 클라인펠터 증후군과 자가면역 질환과의 관계도 보고되었으나 발병기전은 아직까지

정확히 밝혀진 바 없다 (7).

터너증후군에서 자가면역 질환의 발생에 관한 발병기전에 대해서 명확히 알려진 바는 없으나 몇가지 가설이 있다. 첫째, X 염색체의 반접합성(hemizyosity)으로 설명할 수 있다. 즉, 정상 핵형에서는 자가면역 질환을 일으킬 수 있는 잠재력을 가지고 있는 대립유전자(allele)가 있다 하더라도 다른 X 염색체에 있는 대립유전자의 보상작용으로 인하여 발현을 억제할 수 있지만 X 홀염색체(monosomy)에서는 그것이 불가능하다는 것이다. 이와 비슷하게 홀염색체에서는 X 염색체의 pseudoautosomal region에 있는 유전자들의 haploinsufficiency에 의해 정상적인 세포기능의 소실이 원인이 된다는 가설이 있다 (4,8). 둘째, 자가면역 질환의 발생률이 증가하는 것은 자가항체의 발생에 의한 것 이라는 가설이다. 한 연구에 의하면 터너증후군 환자의 57%에서 자가항체가 나타나는 것으로 보고하고 있다. 터너증후군은 주로 3가지 핵형 즉, X 홀염색체, 등완 염색체(isochromosome) Xq, 45,X/46,XX 형태의 모자이크 핵형(mosaic karyotype) 등이 있는데, 각 핵형에 상관없이 모두 비슷한 비율로 자가면역 질환의 발생률이 증가 되어 있다. 이는 핵형과 자가면역 질환과의 관련성이 낮다는 것을 의미하며 최근 연구들에서 자가항체의 발생빈도가 높다는 보고들을 고려하면 염색체의 핵형보다는 자가항체와 더 밀접한 관련이 있음을 추측해 볼 수 있다 (3,9). 셋째, 터너증후군에서 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)들인 인터루킨-6, 인터루킨-8, 종양괴사인자들이 정상인에 비해 더 증가되어 있음이 보고되기도 하였다 (10). 한편, 위의 가설들에서처럼 터너증후군이 자가면역 질환의 발생에 어떤 병인론적 영향을 줄 것 이라는 관점과는 반대로, 비정상적인 자가면역반응의 결과로 터너증후군이 발생한다는 주장도 있었다. 그 보고에 의하면 마찬가지로 다운 증후군이나 클라인펠터증후군과 같은 염색체의 비분리에 의해 발생하는 질환도 잘못된 자가면역반응의 결과

라고 주장하고 있다 (11).

국내 문헌 중, 터너증후군에 동반된 류마티스관절염은 1예 보고된 바 있으나 다른 자가면역 질환과 병발된 증례는 없었다 (12). 본 증례처럼 터너증후군에 강직성척추염이 병발된 경우는 국내 문헌에는 보고된 바 없으며 국외 문헌에는 자가면역성 갑상선염과 동반되어 나타난 1예와 척추관절병증과 동반된 보고 1예가 있었다 (7,13). 이처럼 두 질환이 동반된 증례는 매우 드물어 터너증후군에 동반된 강직성척추염이 일반적으로 발생한 경우와 비교하여 특징적으로 우세한 임상 양상이 나타나는지 혹은 치료에 대한 반응이 다른지 등에 대해서는 알 수 없다. 본 환자의 경우에는 강직성척추염을 진단받을 당시에는 비스테로이드성 소염제 및 설파살라진 치료로 증상이 잘 조절되었으나 이후 염증성 요통 및 둔부의 통증이 심해지고 전방 포도막염이 자주 재발하여 항종양괴사인자억제제를 투여 후 호전되었다.

두 질환간 병인론적 연관성이 있는지 아니면 우연히 같이 발생했는지 등에 대해서도 아직까지 알려진 바 없다. 그러나 특정 인간백혈구항원(HLA)과 몇몇 자가면역 질환과 밀접한 연관성이 있음은 이미 널리 알려져 있으며, 이전에 보고되었던 2증례와 본 환자 모두에서 HLA-B27이 양성이었다는 점에서 향후 두 질환간 병인론적 연관성을 밝히는데 실마리를 제공 할 수도 있을 것이다. 물론 자가면역 질환이 어느 한 요소에 의한 것이 아니라 여러 가지 유전적, 환경적 요인들에 의해 발생하는 질환이라는 점을 감안하면 향후 더 다양한 접근에 따른 연구가 이루어져야 할 것이다.

요 약

터너증후군에서 제1형 당뇨병, 하시모토 갑상선염, 염증성 장질환, 건선, 백반증과 같은 자가면역 질환의 발생이 증가 한다는 사실은 널리 알려져 있다. 그러나 강직성척추염이 동반된 경우는 매우 드물며 국내에서는 보고된 바 없다. 저자들은 터너증후군으로 치료받던 환자에서 강직성척추염을 진단하였고 항종양괴사인자억제제 투여 후 호전된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바 이다.

참고문헌

1. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinol* 1938;23:566-74.
2. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992;29:103-8.
3. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002;23:120-40.
4. Jørgensen KT, Rostgaard K, Bache I, Biggar RJ, Nielsen NM, Tommerup N, et al. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010;62:658-66.
5. Cockwell A, MacKenzie M, Youings S, Jacobs P. A cytogenetic and molecular study of a series of 45,X fetuses and their parents. *J Med Genet* 1991;28:151-5.
6. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-38.
7. Armagan O, Ekim A, Dinc A, Oner C. Ankylosing spondylitis in a patient with Turner syndrome: a case report. *Rheumatol Int* 2007;27:1177-80.
8. Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, Persani L, Battezzati PM, Zuin M, et al. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *J Immunol* 2005;175:575-8.
9. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H, Jeppesen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome-influence of age. *Clin Exp Immunol* 2009;156:205-10.
10. Gravholt CH, Hjerrild BE, Mosekilde L, Hansen TK, Rasmussen LM, Frystyk J, et al. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules. *Eur J Endocrinol* 2006;155:583-92.
11. Larizza D, Calcaterra V, Martinetti M. Autoimmune stigmata in Turner syndrome: when lacks an X chromosome. *J Autoimmun* 2009;33:25-30.
12. Lee SJ, Seo SR, Lee HJ, Lee KE, Kim TJ, Park YW, et al. A case of rheumatoid arthritis associated with Turner's syndrome. *J Korean Rheum Assoc* 2010;17:173-6.
13. Güler-Uysal F, Kozanoglu E, Sur S, Göncü K. Spondyloarthropathy and Turner's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:232-3.