

부신피질기능저하증으로 처음 발현한 일차성 항인지질항체 증후군 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과학교실

하영은 · 고은미 · 김경희 · 김민영 · 안중경 · 차훈석

= Abstract =

A Case of Primary Adrenal Insufficiency Presenting as the Initial Clinical Manifestation of Primary Antiphospholipid Antibody Syndrome

Young Eun Ha, M.D., Eun-Mi Koh, M.D., Kyung Hee Kim, M.D., Min Young Kim, M.D.,
Joong Kyong Ahn, M.D., Hoon-Suk Cha, M.D.

*Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Primary adrenal insufficiency is one of the rare clinical manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. The pathogenesis is mainly ascribed to the hemorrhagic infarction secondary to thrombosis. We describe a 19-year-old man who developed symptoms of adrenal insufficiency and then was diagnosed of primary antiphospholipid antibody syndrome, which is the first reported case in adult patients in Korea. The possibility of adrenal failure should be considered in the management of antiphospholipid antibody syndrome and also, when primary adrenal insufficiency is accompanied by no definite etiology, the antiphospholipid antibody syndrome should be considered as a possible etiology.

Key Words: Primary adrenal insufficiency, Antiphospholipid antibody syndrome, Adrenal infarct

<접수일 : 2007년 10월 16일, 심사통과일 : 2008년 2월 18일>

※통신저자 : 고은미
서울시 강남구 일원동 50
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과
Tel : 02) 3410-3439, Fax : 02) 3410-3849, E-mail : eunmi.koh@samsung.com

서 론

항인지질항체 증후군은 항인지질항체가 존재하면서 반복적인 정맥 또는 동맥의 혈전증, 혈소판 감소증, 반복적인 유산이 발생하는 것을 특징으로 한다. 이는 전신홍반루푸스와 같은 결체조직 질환에 수반하여 발생할 수도 있고, 이렇게 기저 질환이 없이 단독으로 발생하는 경우는 일차성 항인지질항체 증후군이라고 한다. 일차성 항인지질항체 증후군의 특징은 항핵항체가 음성이며, 항핵항체가 양성이더라도 그 역자가 낮다. 또한 크움즈검사 양성을 보이거나 용혈빈혈을 보이기도 한다 (1).

항인지질항체 증후군은 심부 정맥 혈전증, 다발성 뇌경색 및 신경학적 이상, 심근경색, 신경색, 폐색전 등과 같은 다양한 임상 양상을 나타낸다. 일차성 부신피질기능저하증은 항인지질항체 증후군에서 매우 드물게 나타나는 임상양상 중의 하나인데, 그 발생 기전은 양측 부신의 출혈성 경색에 의한다는 이론이 일반적이다. 그동안 일차성 부신피질기능저하증이 항인지질항체 증후군의 첫 임상 양상으로 나타나는 경우가 드물게 보고되어 왔는데, 외국에서는 약 30여 종례가 그동안 보고되어 왔고 (2,3), 국내의 경우 부신 출혈로 발현한 일차성 항인지질항체 증후군이 소아에서 1예 보고된 바 있으며 (4), 전신홍반루푸스에 동반된 항인지질항체 증후군에 의한 부신 출혈이 1예 보고된 바 있다 (5).

저자들은 부신 경색에 의한 부신피질기능저하증으

로 처음 발현한 일차성 항인지질항체 증후군 환자 1 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 19세 남자

주 소: 복통, 전신쇠약감, 체중감소, 피부 색소 침착
현병력: 평소 특이 병력 없이 건강하게 지내오던 학생으로, 내원 6개월 전 1주일간 지속되는 복통을 주소로 지역 병원 입원하여 진단적 검사를 시행하였으나 특이 소견을 발견하지 못하였고 복통은 저절로 호전되었다. 이후 지속되는 전신쇠약감과 체중감소, 그리고 내원 3개월 전부터 서서히 발생한 피부색소 침착을 주소로 입원하였다. 환자는 입원 1달 전부터 한약을 복용해 왔으며, 한약 복용 후 체중감소, 전신쇠약감은 약간 호전된 상태였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음.

음주력: 한 달에 1번, 소주 1병 정도 음주함.

흡연력: 최근 2년간 하루 1/3갑 흡연하였음.

이학적 소견: 입원 시 혈압은 109/72 mmHg, 맥박수 84회/분, 체온 36.9°C 호흡수 20회/분이었고 의식은 명료하였다. 전반적으로 피부색은 어두웠고, 얼굴 곳곳에 주근깨와 검은 점들이 관찰되었으며 잇몸과 구강 내 점막 및 손바닥의 손금에 검정 색소 침착이 관찰되었다(그림 1). 흉부 및 복부 진찰은 정상 소견이었고, 신경학적 검사에서 특이소견은 없었다.

검사 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $5,150/\text{mm}^3$



Fig. 1. Black pigmentation of skin, lip, buccal mucosa, gingiva and palmar crease which is a characteristic of primary adrenal insufficiency.

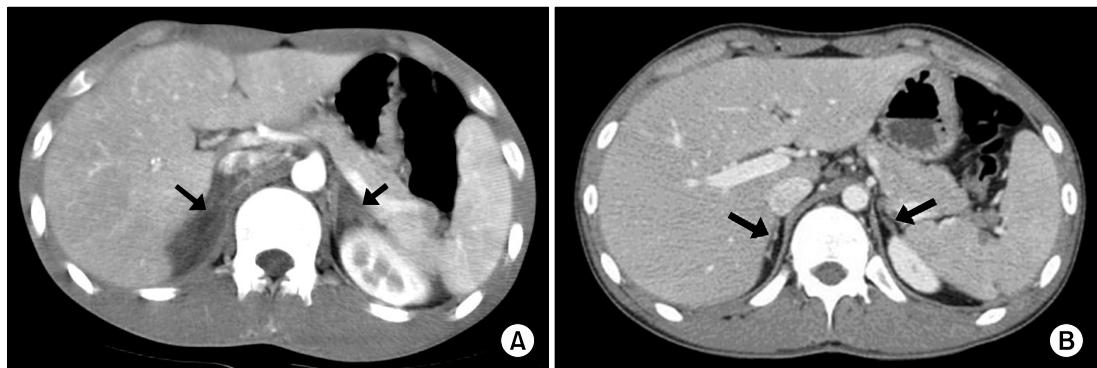


Fig. 2. Both adrenal glands show swelling and low attenuation, which suggests adrenal infarction (A). After 6 months, both adrenal glands are atrophic (B), which suggests progressive destruction of adrenal glands as a sequela of adrenal infarction.

(호중구 51%, 림프구 34.1%, 호산구 9.5%), 혈색소 10.3 g/dL, 혈소판 210,000/mm³이었고, 망상적 혈구는 5.6%였다. 혈중 합토글로빈은 3.0 mg/dL (참고치: 30 ~ 200 mg/dL)로 감소되어 있었고, 젤산탈수소효소 522 IU/L (참고치: 240 ~ 380 IU/L), 직접 크ウォ즈검사에서 강양성으로 용혈빈혈 소견이 관찰되었다. 혈청 생화학 검사에서 혈당 106 mg/dL, 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.6 mEq/L, 염소 103 mEq/L이었고 신기능 및 간기능 검사는 정상이었다. 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간 16.5초(참고치: 11.8 ~ 14.3초), 활성화부분 트롬보글라스틴 시간 99.6초(참고치: 32 ~ 41.2초)로 연장되어 있었다. 혈청 루푸스 항응고 검사는 루푸스 항응고항체 민감성 활성화부분트롬보글라스틴 시간 (LA sensitive aPTT 또는 PTT-LA)이 106.6초(참고치: 32.1초 ~ 49.8초)로 상승되어 있었고 1:1 정상 혈장 혼합 검사에서도 92.8초로 교정되지 않았다. 혈소판 증화 검사를 시행한 결과 인지질을 첨가하지 않았을 때 PTT-LA는 116.6초였으며, 인지질을 첨가하였을 때는 84.3초로 32.3초가 교정되는 소견(참고치: 8초 이상 교정되면 검사 양성으로 판정)을 보였다. 혈액응고인자의 결핍 소견은 없었다. 이에 혈청 루푸스 항응고 검사 양성을 진단하였다. 항카디오리핀 항체 검사는 IgG 항체가 양성으로 역가는 128.0 U/mL (참고치: 0 ~ 7 U/mL)이었으며, IgM 항체는 음성으로 나왔다. 항핵항체의 역가는 1:40으로 약양성을 보였다. 부신피질자극호르몬 검사를 시행한 결과 혈중 코티솔 농도는 기저치 1.6 ug/dL, 30분째 1.6 ug/dL, 60분째

1.4 ug/dL였으며, 혈중 알도스테론 농도는 기저치 8.6 pg/mL, 30분째 4.5 pg/mL, 60분째 4.2 pg/mL이었으며, 기저 혈중 부신피질자극호르몬 농도는 2,275 pg/mL로 매우 상승되어 있어 일차성 부신피질 기능저하증으로 진단하였다.

방사선 소견: 6개월 전의 복부 단층촬영에서는 양측 부신에 종창이 있으며 조영증강이 되지 않아 부신 경색에 합당한 소견을 보였고, 6개월 뒤 본원에서 찍은 부신 단층촬영 결과 양측 부신의 위축이 관찰되었다(그림 2).

치료 및 경과: 이상의 검사 결과들을 토대로 일차성 항인지질 항체 증후군의 진단 기준 (6) 중에서 부신 경색이 임상 기준 한가지를 만족하고, 항카디오리핀 항체와 루푸스 항응고 항체의 존재가 검사실 기준 두가지를 만족하여 일차성 항인지질항체 증후군에 의한 일차성 부신피질기능저하증으로 진단하였다. 일차성 부신피질기능저하증에 대해 프레드니솔론 10 mg과 플루드로코르티손 50 ug을 하루 1회 경구복용하였으며, 항인지질항체 증후군에 대해 항응고 치료를 시작하였다. 부신피질호르몬 대치 요법 이후 환자의 전신쇠약감은 호전되었고, 환자는 현재 부신피질호르몬 대치료법과 항응고 요법을 하면서 외래 추적관찰 중이다.

고 칠

항인지질항체 증후군은 다양한 장기의 혈전증, 유

산, 항카디오리핀 항체, 루푸스 항응고항체 등을 특징으로 하는 질병이다. 항인지질항체는 1906년에 매독 환자의 혈청에서 처음으로 발견된 이후 현재까지 여러 종류가 밝혀져 있는데, 가장 흔히 발견되는 항인지질 항체로는 루푸스 항응고항체, 항카디오리핀 항체 그리고 항 $\beta 2$ 당단백 I 항체가 있다. 루푸스 항응고항체는 항인지질항체 증후군에 가장 특이적이며, 항카디오리핀 항체는 항인지질항체 증후군에 가장 민감도가 높은데, 고역가의 IgG 항체는 항인지질 항체 증후군에 대한 특이도가 높다 (7).

일차성 부신피질기능저하증은 과거에는 결핵이 가장 흔한 원인을 차지하였으나, 근래에는 자가면역성 기전에 의한 부신피질의 파괴와 위축이 가장 흔한 원인으로 알려져 있다 (8). 일차성 부신피질기능 저하증과 항인지질항체 증후군 사이의 관련성은 그동안 여러 보고에 의해 제기되어 왔는데 (1,8-11), Espinosa 등이 그동안 발표된 총 86개의 증례를 정리한 보고가 대표적이다 (8). 이 보고에 따르면 부신피질을 침범한 항인지질항체 증후군 환자들 중에서 일차성 항인지질항체 증후군이 71%로 가장 많았고, 전신홍반루푸스가 16%로 두 번째를 차지하였다. 또한 부신피질기능저하가 항인지질항체 증후군의 첫 임상양상으로 나타나는 경우도 35%에 달하였다. 항인지질항체 증후군과 연관되어 나타나는 부신피질기능저하증의 임상 양상은 복통, 저혈압, 열, 구역, 구토, 쇠약감과 피로 등으로 비교적 전형적이었다.

항인지질항체 증후군에서 부신피질 기능 저하증이 발생하는 이유에는 여러 가지 가설이 있는데, 가장 유력한 것은 부신의 출혈성 경색에 의한 것이다 (2). 부신은 세 가지의 동맥으로부터 혈액 공급을 받으며 이 동맥들은 각각 수십 개의 동맥 분지로 나뉘어져 망상대 주위에 미세한 모세혈관망을 형성한다. 이들 혈관망으로부터 단 한 개의 중심 정맥인 부신정맥으로 혈액 순환이 이어지는데, 부신 정맥은 혈관의 해부학적 구조상 이소성 근육다발을 가지고 있어 혈소판 응고와 국소적 순환 정체에 취약하여 혈전증이 쉽게 발생하며, 이에 이차적으로 출혈성 경색이 발생한다 (8). 이외에도 자가면역 기전 (2), 항인지질항체 자체에 의한 출혈성 경향 (11,12) 또는 항응고제 치료의 부작용 (13)으로 인해 부신의 출혈 및 부신피질기능저하증이 발생한 경우도 보고된 바

있다.

본 증례의 경우 내원 6개월 전 시행했던 복부 단층촬영에서는 양측 부신에 종창이 있으면서 조영증강 영상에서 조영증강이 되지 않아 부신 경색에 해당한 소견을 보였는데, 본원에서 시행한 복부 단층촬영에서 양측 부신의 부피가 축소된 것으로 보아 결국 경색에 이은 양측 부신의 파괴와 위축이 왔던 것으로 보여진다. 또한 6개월 전 타 병원에서 시행한 신속 부신피질자극호르몬 검사에서도 부신피질 기능 저하 소견을 보였는데, 그 후 적절한 호르몬 대치료법이 이루어지지 않았고, 따라서 부신피질 기능저하가 지속되면서 피부의 색소침착과 전신쇠약감이 발생했던 것으로 판단된다.

본 증례는 처음에는 복통으로 병원에 내원하였으나, 수개월 뒤 피부의 색소침착과 전신쇠약감이 발생하였고, 결국 일차성 부신피질기능저하증과 항인지질항체 증후군이 동시에 진단된 증례이다. 항후 항인지질항체 증후군 환자를 추적 관찰하는 데 있어 부신피질의 기능 또한 관찰이 필요하겠으며, 본 증례와 같이 일차성 부신피질기능저하증으로 처음 발현한 환자에서 그 병인이 뚜렷하지 않은 경우에는 항인지질항체 증후군의 가능성도 꼭 고려해야 할 것으로 생각된다.

요약

부신피질기능저하증은 항인지질항체 증후군에서 드물게 동반되는 임상 양상의 하나로, 항인지질 항체 증후군의 경과 중 발생하게 되지만, 항인지질 항체 증후군의 첫 임상양상으로 발현할 수도 있다. 저자들은 성인에서 부신피질기능저하증으로 처음 발현한 일차성 항인지질항체 증후군 1예를 국내에서 처음으로 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Asherson RA, Hughes GR. Recurrent deep vein thrombosis and Addison's disease in "primary" antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16: 378-80.
- 2) Satta MA, Corsello SM, Della Casa S, Rota CA, Pirozzi B, Colasanti S, et al. Adrenal insufficiency as

- the first clinical manifestation of the primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:123-6.
- 3) Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2005;153:507-14.
 - 4) 김동훈, 이수현, 김현주, 유한우, 윤종현. 소아에서 부신출혈을 동반한 일차성 항인지질항체증후군. 대한방사선의학회지 1999; 41: 1025-7.
 - 5) 신선혜, 공옥녀, 유석동, 손석만, 김인주, 김용기 등. 전신성 흥반성 루푸스 및 항인지질 항체 증후군에 동반된 부신기능저하증 1예. 대한내분비학회지 2004; 19: 542-5.
 - 6) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. "International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop." *Arthritis Rheum* 1999;42: 1309-11.
 - 7) Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752-63.
 - 8) Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2003;12:569-72.
 - 9) Gonzalez G, Gutierrez M, Ortiz M, Tellez R, Figueroa F, Jacobelli S. Association of primary antiphospholipid syndrome with primary adrenal insufficiency. *J Rheumatol* 1996;23:1286-7.
 - 10) Asherson RA, Hughes GR. Hypoadrenalinism, Addison's disease and antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1991;18:1-3.
 - 11) Arnason JA, Graziano FM. Adrenal insufficiency in the antiphospholipid antibody syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:109-16.
 - 12) Caron P, Chabannier MH, Cambus JP, Fortenfant F, Otal P, Suc JM. Definitive adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage and primary antiphospholipid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1437-9.
 - 13) Walz BA, Silver RD. Addison's disease in "primary" antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1990;17: 115-6.