그레이브스병에 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증 1예

건양대학교 의과대학 내과학교실 및 명곡의과학연구소

김완호 · 윤세희 · 정인범 · 조도연 · 최은경 · 박근용

A Case of Graves' Disease associated with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Wan Ho Kim, Eun Kyoung Choi, Se Hee Yoon, In Beom Jeong, Do Yeun Cho, Keun Yong Park

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konyang University

ABSTRACT

The association of Graves' disease and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is a rather rare, but well documented condition, and has also been reported a few times in Korea. At present, two main hypothetical mechanisms are used to explain the association of the two diseases; the presence of autoimmunity, which leads to both diseases, and activation of the reticuloendothelial system by thyroid hormone.

A 33 year old female patient visited our hospital with mucosal bleeding and purpura over her entire body of 3 days duration. Her initial platelet count was $2 \times 10^9/L$, and the thyroid function tests showed a suppressed TSH level of 0.09 mU/L (0.4~3.1) and elevated levels of triiodothyronine and free thyroxine. The levels of anti-thyroglobulin Ab anti-TPO Ab, and anti-TSH receptor Ab were also elevated. The clinical, laboratory and bone marrow findings were compatible with Graves' disease associated with ITP. She was treated with methylprednisolone and propylthiouracil, after which her platelet count increased and thyroid function normalized. We report a case of Graves' disease associated with ITP, which was treated well by glucocorticoid and antithyroid medications (J Kor Soc Endocrinol 20:289~293, 2005).

Key Words: Graves' disease, Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune

서론

그레이브스병과 특발성 혈소판 감소성 자반증이 동반되는 경우는 드물지만 다수의 발생 보고가 있어왔다[1~7]. 특발성 혈소판 감소성 자반증에서 그레이브스병의 유병률은 10~14%로 일반인의 0.1%보다 훨씬 높고, 그레이브스병 환자의 43%에서 혈소판 감소증이 나타난다는 보고도 있어 이 두 질환 사이에 밀접한 연관성이 있는 것으로 여겨지나 두 질환간의 상호관계에 대한 병인은 아직 정확히 규명되지 않은 상태이다.

저자 등은 2004년 8월 점막출혈과 전신의 점상출혈을 주소로 내원한 33세 여자환자에서 그레이브스병에 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증을 진단하고, 항갑상샘약제와 글루코코르티코이드로 병용 치료하여 호전된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 이 ○ 희, 33세, 여자

주소: 점막출혈 및 전신의 점상출혈

병력: 내원 5개월 전부터 가벼운 감기증상 있어 개인 의원에서 해열 진통제 (Acetaminophen 400 mg, Allylisopropylacetylurea 40 mg, Thiamine nitrate 8 mg, Riboflavin 4 mg, Ascorbic acid 50 mg, Magnesium Aluminium Metas-

접수일자: 2004년 12월 27일

통과일자: 2005년 5월 9일

책임저자: 최은경, 건양대학교 의과대학 내과학교실

ilicate 10 mg)를 간헐적으로 경구 복용하다가, 내원 3일전부터 코와 잇몸의 출혈 및 전신, 특히 양 하지에 심한 점상출혈이 있어 본원에 응급실 경유하여 입원하였다.

과거력 및 가족력: 8년 전 급성 충수돌기염으로 수술을 받았으며 기온변화에 따라 피부에 두드러기가 발생하는 것 외에 특별한 과거력 없이 지냈고, 가족력에서 자가면역성 갑상샘 질환, 특발성 혈소판 감소성 자반증 또는 다른 자가면역성 질환이 없었으며 다른 특이사항 또한 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 급성 병색을 보였으며, 혈압 140/80 mmHg, 맥박수 120회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37℃이었고 체중 52 kg, 신장 162 cm이었다. 결막은 창백하였고 비출혈과 구강 내 잇몸출혈, 전신, 특히 양 하지에 심한 점상출혈이 있었다. 경부에서 전반적으로 유연하게 비대된 갑상샘이 촉진되었고, 갑상샘 부위에 압통이나 주위 조직과의 고착은 없었으며 잡음도 들리지 않았고, 안구돌출은 없었다. 심장, 폐, 복부 및 신경학적 소견은 정상이었으며 피부는 온습하였다.

검사실 소견: 내원 당시 혈색소 10.4 g/dL, 백혈구 $5.72 \times 10^6/L$ (중성구 55.9%)이었고 혈소판 수가 $2 \times 10^9/L$ 로 현저히 감소해 있었다. 망상적혈구는 2.95%, 적혈구 침강속도는 43 mm/시간, 혈청 철은 9.0 $\mu\text{mol/L}$ (9.0~30.4), 총철결합능은 44.8 $\mu\text{mol/L}$ (44.8~71.6)이었다. 전해질 및 간기능 수치는 정상이었다. HBsAg는 음성, HBsAb는 양성이었다, HIV-1, Epstein-Barr virus 등에 대한 혈청검사 또한 음성이었다. 프로트롬빈 시간은 12.2초, 활성화부분트롬보플라스틴 시간은 30초이었고, 파종혈관내응고의 선별을 위한 혈액응고검사에 음성이었으며, anti-nuclear Ab, anti-dsDNA Ab, 직접 및 간접 coombs검사는 모두 음성이었다. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen

(MAIPA)검사법을 이용한 항혈소판 자가항체 검사에서 platelet-associated (PAIgG) 및 혈장 자가항체가 모두 음성이었다. 갑상샘 기능검사에서 TSH는 0.09 mU/L (0.4~3.10), triiodothyronine은 3.85 nmol/L (0.69~2.1), free thyroxine은 46 pmol/L (11.5~23.0)로 갑상샘항진증 소견이 있었고, anti-thyroglobulin Ab, anti-TPO Ab 및 anti-TSH Receptor Ab가 각각 593 U/mL (0~35), 1294 U/mL (0~8), 37% (-15~+15)로 증가되어 있었다. 말초혈액도말 검사에서 적혈구의 변형세포증가증 및 혈소판 수의 현저한 감소 소견이 있었고, 골수검사에서 세포 충실도는 약 60~80%이며 M:E 비는 정상이었다. 거핵구 수는 정상보다 약간 증가되었고 성숙된 분화를 보였다.

심전도에서 동성 빈맥이 보이는 것을 제외하고는 이상 소견이 없었고, 단순 흉부 및 복부 방사선 촬영 소견은 정상이었다. 복부 초음파 검사에서도 간 및 비장 비대 소견이나 다른 특이 소견이 없었다. 경부 초음파 검사에서 갑상샘은 에코음영이 감소되고 미만성으로 커져 있으며 혈류가 현저하게 증가되어 있었다. ^{99m}Tc -pertechnetate를 이용한 갑상샘 신틸그래피와 섭취율 검사에서 28%로 증가된 미만성 섭취가 관찰되었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 입원 당시 혈중 혈소판 수가 $2 \times 10^9/L$ 로 현저히 감소되어 있고 출혈성 경향을 보여 혈소판 농축혈을 수혈하면서 경과를 관찰하였다. 연속 시행한 혈액검사에서 혈소판 수의 증가 없고 출혈성 경향이 지속되어 입원 6일째부터 methylprednisolone을 125 mg씩 하루 두 번 정주하였다. Methylprednisolone을 정주하면서부터 출혈이 멎고 혈소판 수가 증가하기 시작하여 정주 5일째에 혈소판 수가 $168 \times 10^9/L$ 로 상승하였다. Methylprednisolone을 같은 용량으로 8일간 사용 후, 입원 13일째부터 경구 prednisolone으

Fig. 1. The thyroid scintigraphy showed diffuse enlargement with homogenous increased radioiodine uptake of 28%

Fig. 2. Serial measurements of the thyroid hormone levels and the platelet counts, and treatment dosages of propylthiouracil (PTU) and glucocorticoid during the clinical course

로 바꾸어 오전 40 mg, 오후 20 mg씩 투여하였고, 그레이브스병 치료를 위해 propylthiouracil 100 mg을 하루 3회씩 투여하기 시작하였다. 혈소판 수가 $294 \times 10^9/L$ 까지 상승하고 증상 및 증후의 호전 있어서 입원 14일째에 퇴원하였다(Fig. 2). 퇴원 후 약 2개월째에는 prednisolone 5 mg과 propylthiouracil 100 mg을 하루 한번씩, 퇴원 후 약 6개월이 경과한 현재는 propylthiouracil만 50 mg 하루 한번씩 투여하면서 추적 관찰중이다. 최근 외래에서 검사한 혈소판 수는 $325 \times 10^9/L$, TSH는 0.36 mU/L, triiodothyronine은 1.25 nmol/L, free thyroxine은 11.4 pmol/L로 갑상샘 기능은 정상으로 유지되고 특발성 혈소판 감소성 자반증의 재발은 없는 상태이다.

고 찰

1931년 Jackson 등[1]에 의해 그레이브스병에 동반된 출혈성 자반증이 처음 보고된 이래, 그레이브스병에 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증에 대한 여러 보고들이 있었고[2-5], 우리나라에서도 드물지 않게 보고되고 있으나[6,7], 그 병인에 대해서는 아직 정확히 밝혀지지 않았다. 현재까지 주로 두 가지 기전으로 설명되고 있는데, 혈소판과 갑상샘 세포에 작용하는 자가항체에 의한 자가면역 기전[8~10]과, 갑상샘 호르몬에 의해 망상 내피계의 활동이 항진되어 혈소판 수명이 단축됨에 따라 혈소판 수가 감소한다는 설명[11,12]이 이에 해당한다.

자가면역 기전을 뒷받침하는 보고들에 의하면, 자가면역성 갑상샘염 환자의 반수 이상에서 저혈소판증이나 출혈성 경향과 관련된 항혈소판 면역글로불린 G가 나타나고[8], 이때 잠재되어 있던 항체가 어떤 이유로 활성화되어 혈소판 감소가 일어난다고 하였다[9]. Resnitzky 등[5]은 이 두 질환이 동반된 환자에서 갑상샘항진 상태에서는 혈소판 감소에 따른 출혈성 경향이 치료에 불응하지만, 갑상샘 기능이 정상으로 조절된 상태에서는 혈소판 감소성 자반증이 재발되어도 쉽게 치료에 반응하는 점으로 미루어 갑상샘항진 상태가 혈소판 감소증의 악화에 기여함이 분명하다고 하였다. 또한 Bizzaro[13]는 한 가족 내의 여러 명에서 그레이브스병과 특발성 혈소판 감소성 자반증이 동시에 나타나고, 두 질환에서 빈번하게 나타나는 HLA 항원 B8과 DR3가 이들에게 동시에 존재하는 것을 보고하여 자가면역 질환에 유전적 소인이 잠재함을 뒷받침하였다.

항갑상샘약제만 투여하여 갑상샘 기능을 정상화시킴으로써 혈소판 수치가 자연 회복되고, 갑상샘과다증이 재발할 때 혈소판 수치도 더불어 현저하게 감소되는 예가 보고되었는데[2~4], 이는 혈소판 수명이 단축되어 혈소판 감소증이 발생함[11,12]을 뒷받침하는 증거이며, 갑상샘과다증이 면역계에 불균형을 초래하여 갑상샘 뿐만 아니라 혈소판에 대

해서도 자가면역이 일어나게 한 것으로도 설명할 수 있다[4]. 또한 항갑상샘약제가 그 자체로 면역억제 작용이 있고, 갑상샘과다증 자체가 교정됨에 따라 자가면역이 교정될 수 있다는 제안[14,15]도 뒷받침 한다고 여겨진다. 그러나 망상 내피계의 과잉 활동에 의해 혈소판이 파괴되는 경우에는 혈소판 수의 감소 정도가 보통 경하거나 중등도 이므로 이 한 가지 병인만으로는 위의 증례[2-4]나 본 증례에서의 병인을 완전히 설명해 주지는 못 한다. 따라서 두 가지 병인이 상호 작용한 결과라고 생각 할 수 있을 것이다.

특발성 혈소판 감소성 자반증에서의 항혈소판 자가항체는 혈소판 표면 당단백, 특히 IIb/IIIa와 Ib/IX에 대한 항체이며, monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen (MAIPA) 검사법을 사용할 때 혈소판에 결합한 자가항체 (platelet associated IgG, PAIgG)는 75%, 혈장 자가항체는 50%에서 발견되나[16,17] 진단과 예후 예측에는 유용하지 못하다[18]. 본 증례의 환자에서는 PAIgG와 혈장 자가항체가 측정되지 않았는데, 이 두 가지 자가항체가 음성이어도 특발성 혈소판 감소성 자반증 진단을 배제할 수는 없다고 되어있고, PAIgG는 환자의 혈소치 수치가 너무 낮았기 때문에[18], 혈장 자가항체는 검사 자체의 민감도와 신뢰도가 낮은 이유로 검출 되지 않았을 것으로 여겨진다[17]. 또한, anti-TPO Ab, anti-thyroglobulin Ab, anti-TSH Ab가 양성이었는데, 활성화된 이들 항체들도 체액성 면역 기전에 작용하여 특발성 혈소판 감소성 자반증을 일으키는데 기여하였으리라 여겨진다.

갑상샘과다증으로 항갑상샘약제를 복용하고 있는 환자에서 특발성 혈소판 감소성 자반증을 진단할 때에는 반드시 약제에 의한 혈소판 감소 가능성을 고려해 보아야 하며[19, 20], 본 증례의 환자는 내원 전에 항갑상샘약제 복용력이 없었다.

현재까지 치료 방법 또한 정립되지 않은 상태이며, Adrouny 등[10]은 그레이브스병과 특발성 혈소판 감소성 자반증을 갖는 다섯 환자에서 두 명은 스테로이드에 잘 반응하였고, 한 명은 갑상샘 기능을 정상화시킴으로써 혈소판 수치가 정상화 되었고, 다른 한명은 갑상샘과다증이 지속되는 상태에서도 혈소판 수치가 정상화 되었으며, 나머지 한명은 갑상샘과다증이 교정되었는데도 혈소판 감소증이 지속되고 임상증상은 없었다고 보고하였다. 또한 항갑상샘약제만 투여하여 갑상샘 기능을 정상화시킴으로써 혈소판 감소증이 회복되는 것도 여러 번 보고되었다[2~4]. 국내에서는 항갑상샘약제 투여 없이 면역 억제제를 투여하여 혈소판 상승은 물론 갑상샘 기능이 정상화 된 증례[6]와 글루코코르티코이드와 항갑상샘약제 병용 치료에 효과를 보이다가 재발하여 혈소판 수가 감소한 증례[7] 등이 보고되었다. 이는 그레이브스병과 특발성 혈소판 감소성 자반증이 동시에 있는 경우에, 각각의 질환만 있을 때와는 치료 방법이 달라야 할 것을

제안하고 있다. 따라서 두 질환 간에 분명한 연관성은 있으나 병인과 임상증상이 다양하게 나타날 수 있으므로 치료방법과 치료결과에 있어서도 다양성을 고려하여야 한다. 또한, 향후 두 질환이 동시에 있는 환자들의 유병률, 예후 및 치료를 포함한 임상적 특징에 관한 연구와 면역 유전학적인 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다. 본 증례의 환자는 갑상샘 기능이 정상화되지 않은 상태에서 글루코코르티코이드 투여로 혈소판 수치가 바로 회복되었고 항갑상샘약제를 병용하면서 갑상샘 기능도 정상화되었다. 퇴원 후 약 6개월이 경과 한 현재는 저용량의 항갑상샘약제만 투여 중이며, 갑상샘 기능은 정상으로 유지되고 특발성 혈소판 감소성 자반증의 재발은 없는 상태로, 향후 계속 추적관찰이 요구된다.

요 약

그레이스병에 특발성 혈소판 감소성 자반증이 동반되는 경우는 드물며, 그 병인은 아직 정확히 밝혀지지 않았지만 주로 두 가지 기전으로 설명되고 있다. 즉, 혈소판과 갑상샘 세포에 작용하는 자가항체에 의한 자가면역 기전과, 갑상샘 호르몬의 자극에 의한 망상 내피계의 기능항진에 의해 발생하며, 이 두 질환이 동시에 있는 경우에는 각각의 질환만 있을 때와는 다르게 치료방법과 결과가 다양하게 나타날 수 있다. 저자들은 점막출혈과 전신의 점상출혈을 주소로 내원한 33세 여자 환자에서 그레이스병에 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증을 진단하고, 항갑상샘약제와 글루코코르티코이드로 병용치료 하였다. 환자의 갑상샘 기능이 정상화되지 않은 상태에서 글루코코르티코이드 투여로 혈소판 수치가 바로 회복되었고 항갑상샘약제를 병용하면서 갑상샘 기능도 정상화되었다. 퇴원 후 약 6개월이 경과 한 현재, 저용량의 항갑상샘약제만 투여 중이며, 갑상샘 기능은 정상으로 유지되고 특발성 혈소판 감소성 자반증의 재발은 없는 상태이다.

참 고 문 헌

1. Jackson AS, Madison: *Acute hemorrhagic purpura associated with exophthalmic goiter*. JAMA 96:38-39, 1931
2. Hofbauer LC, Spitzweg C, Schmauss S, Heufelder AE: *Graves disease associated with autoimmune thrombocytopenic purpura*. Arch Intern Med 157:1033-1036, 1997
3. Lee AC, Li CH, Wong LM: *Childhood thrombocytopenia associated with Graves disease is distinct from idiopathic thrombocytopenic purpura*. Pediatr Hematol Oncol 20:39-42, 2003
4. Sugimoto K, Sasaki M, Isobe Y, Tamayose K, Hieda M, Oshimi K: *Improvement of idiopathic thrombocytopenic purpura by antithyroid therapy*. Eur J Haematol 74:73-74, 2005
5. Resnitzky P, Schonfeld S, Dassa H: *Effect of Graves' disease on idiopathic thrombocytopenic purpura*. Arch Int Med 139:483-484, 1979
6. 임채선, 김원천, 이재순, 이화영, 최미란, 심영학. Graves씨 병에 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증의 면역억제제 치료 1예. 대한내과학회지 32:696-700, 1987
7. 홍성훈, 고종훈, 강경우, 우인숙, 유재명, 김두만, 임성희, 최문기, 유형준, 박성우, 김현태, 이계숙. Graves씨 병에 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증 1예. 인간과학 19:41-46, 1995
8. 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
9. Mahoney CP, Pyne GE, Stamm SJ, Bakke JL: *Neonatal Graves' disease*. Am J Dis Child 107:516-522, 1964
10. Adrouny A, Sandler RM, Carmel R: *Variable presentation of thrombocytopenia in Graves' disease*. Arch Int Med 142:1460-1464, 1982
11. Kurata Y, Nishioeda Y, Tsubakio T, Kitani T: *Thrombocytopenic in Graves' disease: Effect of T3 on platelet kinetics*. Acta Haematol 63:185-190, 1980
12. Panzer S, Haubenstock A, Minar E: *Platelets in hyperthyroidism: studies on platelet counts, mean platelet volume, 111-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M*. J Clin Endocrinol Metab 70:491-496, 1990
13. Bizzaro N: *Familial association of autoimmune thrombocytopenia and hyperthyroidism*. Am J Hematol 39:294-298, 1992
14. Volpe R: *Evidence that the immunosuppressive effects of antithyroid drugs are mediated through actions on the thyroid cell, modulating thyrocyte immunocyte signaling : a review*. Thyroid 4:217-223, 1994
15. Weetman AP: *The immunomodulatory effects of antithyroid drugs*. Thyroid 4:145-146, 1994
16. McMillan R: *Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura*. Semin Hematol 37:239-248, 2000
17. Berchtold P, Muller D, Beardsley D, Fujisawa K, Ka-

- plan C, Kekomaki R, Lipp E, Morell-Kopp MC, Kiefel V, McMillan R, von dem Borne AE, Imbach P: International study to compare antigen-specific methods used for the measurement of antiplatelet autoantibodies. Br J Haematol 96:477-483, 1997*
18. Beardsley DS, Ertem M: *Platelet autoantibodies in immune thrombocytopenic purpura. Transfus Sci 19: 237-44, 1998*
19. Kroll H, Sun QH, Santoso S: *Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) is a target glycoprotein in drug-induced thrombocytopenia. Blood 96: 1409-1414, 2000*
20. Richard AF, Edward FE, Zimmerman SL: *Acute thrombocytopenic purpura associated with administration of propylthiouracil. JAMA 143:1089-1892, 1950*