

특발성 혈소판 감소성 자반증 및 철 결핍성 빈혈을 동반한 Graves씨병 1례

영남대학교 의과대학 내과학교실

김종명 · 윤성철 · 최수봉 · 이현우

영남대학교 의과대학 임상병리학교실

김경동 · 김정숙

영남대학교 의과대학 병리학교실

남혜주 · 최원희 · 이태숙

서 론

Graves씨병에 동반되는 특발성 혈소판 감소성 자반증의 빈도는 10~14%에 이른다.¹⁾ 최근에 와서는 Graves씨병과 특발성 혈소판 감소성 자반증이 동시에 발생하는 빈도가 증가하는 경향이 있으며²⁾ 일련의 출혈성 경향, 혈소판 감소 그리고 항혈소판 항체의 검출등이 자가면역기전과 관련이 있는 것으로 생각되어 왔으나 아직도 그 기전에 대해서는 이론이 많다. 갑상선 기능 항진증에 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증의 임상증상들은 Graves씨병이 호전됨에 따라 소실되는 것으로 보아 특발성 혈소판 감소성 자반증은 Graves씨병에 속발된다는 보고³⁾ 가 있는 반면에 특발성 혈소판 감소성 자반증의 많은 예에서 Graves씨병을 발견할 수 있어서 이 두 질환이 서로 연관관계가 있으며 유전적인 요소가 관여한다는 보고⁴⁾ 도 있다.

저자들은 1988년 5월 영남대학교 의과대학 부속 병원에 입원한 특발성 혈소판 감소성 자반증 및 철 결핍성 빈혈을 동반한 Graves씨병을 가진 22세 여자환자를 경험하여 항갑상선치료제 및 스테로이드제로서 치료하여 좋은 결과를 얻었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 22세 여자로서 2개월전부터 시작된 피로감을 주소로 입원하였다. 환자는 입원 1년전부터 전경부의 부종을 보이면서 신체 전신의 통증을 동반한 감기 증상을 자주 호소하여 감기 치료를 받은 병력 외에는 특별한 치료를 하지 않았다. 2개월전부터는 피로감, 안절 부절하는 등의 증상이 나타나면서 발한이 증가되었고 사소한 일에도 민감한 반응을 보였으나 체중의 변화는 보이지 않았다. 또한 수개월전부터 현기증이 빈발하였으며 비출혈이 잦았고 가벼운 충격에 쉽게 멍이 들곤 하였다.

• 과거력 및 가족력상 : 특별한 질병은 없었다.

• 이학적 소견상 : 내원당시 혈압은 160mmHg / 70 mmHg 이었으나 입원 2일째 혈압은 130mmHg / 80 mmHg 로서 비교적 안정된 편이었고 맥박수는 분당 107회, 호흡수는 분당 25회였으며 체온은 37.2°C 였다. 환자는 약간 비대한 편이었으며 비교적 건강하게 보였다. 안면에 경도의 안구 돌출이 관찰되었으며 전경부에서 전반적으로 비대된 갑상선을 촉지할 수 있었으며 갑상선상에 압통은 없었고 청진상 잡음이 양쪽 갑상선에서 모두 들렸다. 흉부 청진상 심박수는 빨랐으나 심잡음은 없었으며 이상 호흡음은

들을 수 없었다. 복부에서 간, 비장 종대는 없었으며 장음은 정상이었다. 양하지에 전반적으로 심한 반점상 출혈을 관찰할 수 있었으며 중등도의 부종이 보였으나 pitting은 없었고(Photo 1) 피부는 따뜻하고 습윤하였으며 머리결이 부드러움을 알 수 있었다. 신경학적으로는 이상소견은 발견되지 않았다.



Photo. 1. Diffuse hemorrhagic purpura and swelling was noted on both lower legs but no pitting.

• 검사실 소견상 : 혈색소치 10.9g/dL, 백혈구 수 $7800/\text{mm}^3$ 이었으며 그중 다핵구 36%, 임파구 62%, 단핵구 2%였으며 MCV 60.1fL, MCH 20.2pg, MCHC 33.6g/dL였다. 혈소판수는 $16000/\text{mm}^3$ 였으며 망상 적혈구수는 1.2%였다. 출혈 시간은 3분, prothrombin time은 9.7초, APPT 23.4초였으며 간기능 검사상 총단백 8.28g/dL, 알부민 4.78g/dL, ALP 568IU/L, GOT 37IU/L, GPT 35IU/L였으며 LDH 478IU/L, 혈당 88mg/100mL였고

BUN 11mg/dL, Creatinine 0.4mg/dL였다. 전해질 검사상 Na 137mEq/L, K 4.1mEq/L, Cl 109mEq/L였다. 혈청철은 66 $\mu\text{g}/\text{dL}$, TIBC 399 $\mu\text{g}/\text{dL}$, Ferritin 20.67ng/dL였다. ASO, CRP, RA factor, ANA은 모두 음성이었다. 갑상선 기능 검사상 T3 490.53ng/dL, T4 24 $\mu\text{g}/\text{dL}$, TSH 0.04uIU/dL, Thyroglobulin 4.6ng/dL, T_r-R-uptake 40%, Free T4 5.66ng/dL, 항혈소판 항체는 양성, 항microsome항체는 양성이고 항thyroglobulin항체는 음성이었다. IgG 800mg/dL, IgM 274mg/dL, IgA 170mg/dL, IgD 2.0mg/dL, IgE 320u/dL로서 IgM이 약간 상승되어 있었으며 임파구 분석결과 T-cell 76%(T4 26%, T8 50%)이고 B-cell 7%, Null cell 17%였다.

• 갑전도 소견상 : 심박동이 1분당 130회로서 농성 빈맥을 보이는 이외에 특이 소견은 없었다.
• 흉부 방사선 소견상 : 특이 사황은 없었다.
• 간 수사 소견상 : 간비대 및 비장 비대의 소견은 없었고 경도의 망내세포질 이상이 보였고 공간 점유 병소는 보이지 않았다(Photo 2)



Photo. 2. Liver Scan : Mild mottling was seen but no splenomegaly or SOL.

• 갑상선 주사 소견상 : 전체적으로 비대된 양상을 보이면서 고른 분포를 나타내었고 냉소 등은 없었다. I 131-uptake율이 20분치 24.81%, 6시간치 75.61%, 24시간치 77.69%로서 전반적으로 매우 상승되어 있었다(Photo 3.).

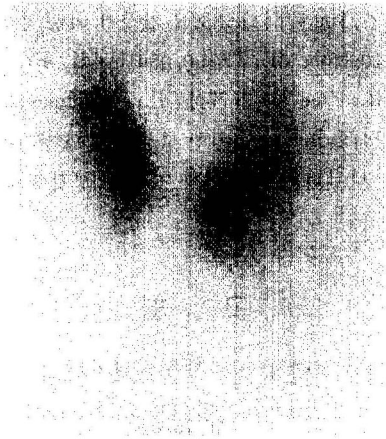


Photo. 3. Thyroid Scan :
Both lobes enlarged and even distribution was seen but no cold or hot area was seen.

• 말초혈액 소견상 : 적혈구는 부동세포증 및 타원구증을 동반한 정도의 혈색소 감소성 소작혈구성 빈혈을 보였으며 백혈구는 임파구 증가를 보였고 혈소판수가 현저히 감소되어 있었다(Photo 4.).

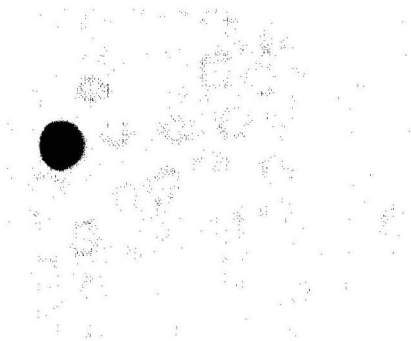


Photo. 4. Peripheral Blood Smear :
Mild hypochromic and microcytic anemia with anisocytosis and elliptocytosis. Number of platelets is markedly decreased.

• 골수 검사 소견상 : 거핵구 Megakaryocyte의 증가와 더불어 세포 충실성이 증가된 양상을 보이면서 백혈구성 세포가 미성숙 형태로 증가되어 있었으며 철염색상 음성을 보여 철결립성 빈혈과 특발성 혈소판 감소성 자만증으로 사료되었다(Photo5.).

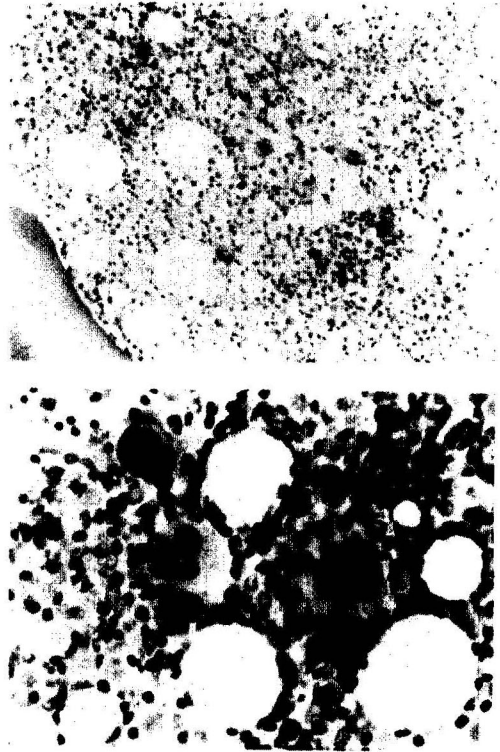


Photo. 5. The bone marrow smears show slight hypercellularity with moderate increase of megakaryocytes and their precursors revealing dysmegakaryopoiesis. The myeloid series are mildly increased in their immature forms and have thin ragged cytoplasmic margins.

• 갑상선 조직검사상 : 부분적으로 소포(follicle)의 비후성 변화를 나타내어 양성 비후성 갑상선(adenomatous goiter)으로 사료되었다(Photo 6). 생검한 갑상선 조직을 간접 면역 형광 검사를 시행한 결과 갑상선 조직에 침착되리라고 생각했던 IgG, IgA, IgM, fibrinogen, complements들의 침착은 없었다.

치료 및 경과

입원 1주전 시행한 갑상선 기능 검사를 기준으로



Photo. 6. Thyroid Biopsy :

Partly hyperplastic change of follicles lined with columnar epithelium, filled with scanty colloid and focal infolding.

Some follicles are distended with colloid, and lined with flat or cuboidal epithelium.

Between these follicles, small follicles are also present.

하여 입원 2일째부터 Propylthiouracil(PTU)과 beta-blocker를 사용하였으며 출혈을 방지하기 위하여 3일째 혈소판 수혈을 시행하였다. 그러나 혈소판 수의 증가는 보이지 않았고 출혈성 경향을 보여 입원 5일째 prednisolon 60mg을 투여하기 시작하였으며 말초 혈액 검사 소견과 골수검사를 토대로 철결핍성 빈혈이 동반된 경우로 사료되어 철공급을 시행하였다. 입원 10일째 혈소판수가 $184000/\text{mm}^3$ 로 증가되었으며 동시에 백혈구수가 $19500/\text{mm}^3$ 로 증가되었다. 입원 20일째 혈소판수 $287000/\text{mm}^3$, 백혈구수 $17200/\text{mm}^3$, 혈색소치 12.0g/dL, MCV 67.5fL,

MCH 22.1pg로 나타났으며 갑상선 기능 주적 검사 상 T4 10.35ug/dL, TSH 0.05uIU/dL, Free T4 2.30ng/dL, Free T3 2.77pg/dL, T3-uptake 33.6%로서 정상이었으며 특별한 증상없이 호전되어 입원 25일째 퇴원하였으며 현재 건강한 생활을 하고 있다.

고 찰

Graves씨병에 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반 증은 우리나라에서는 1982년 윤등⁹⁾이, 1985년 주등¹⁰⁾이 보고한 바 있으나 본 증례는 갑상선 조직 검사, 골수세포 및 조직 검사를 시행하였고 갑상선 조직에서 간접 면역 형광 검사를 시도해 보았다는데서 그의 의가 있다고 생각한다. 이러한 증례에 대한 보고는 1931년 Jackson¹¹⁾이 처음 보고하였으며 그 이후에도 혈소판 감소증과 자가면역 질환간의 관계에 대한 많은 업적이 보고되어 왔다.

특발성 혈소판 감소증 환자중 약 65%에서 발견되는 항혈소판 항체와, Graves씨병과 Hashimoto갑상선염의 14~20%에서 관찰되는 항혈소판항체의 정확한 역할에 관해서는 아직도 이론이 많고 기전이 정립되지 않고 있다. 이 항혈소판항체는 IgG 또는 IgG + IgM으로서 혈소판내 세포토닌, ADP의 저항을 유리시키는 효과가 있는 것으로 알려져 있으며¹²⁾ 한편으로는 혈소판 주위에 붙어 혈소판 밖의 alpha-adrenergic receptors의 수를 줄이거나 기능을 억제한다는 보고¹³⁾도 있다. 흥미있는 관찰로서는 항혈소판 항체가 있고 혈소판수가 정상인 홍반성 낭창 환자에서 골수소견이 young platelet 즉 megathrombopoiesis가 있다는 것인데 이것은 정상 혈소판수를 유지하기 위한 일종의 항진된 혈소판 생산의 결과로 볼 수 있겠다.¹⁰⁾

이런 환자에서의 혈소판수의 수명은 확실히 짧아져 있다. 따라서 항혈소판항체가 골수 자체에 어떤 영향을 미치는지, 혈소판 자체에 대한 항체로 thrombolytic effects가 있는지, 아니면 혈소판을 탐식(phagocytosis)하는 방내체에 촉진효과를 주는 것인지는 아직 규명되지 못했으나 항혈소판항체는 혈소판의 기능이상을 초래시키고 혈소판의 수명과

수를 감소시키는 작용을 하고 있다고 생각된다.

이러한 항혈소판항체의 역할에 관해서는 보고가 많다. 항혈소판항체가 증명되지 않은 특발성 혈소판 감소성 자반증환자의 약 35%에서도 혈소판의 질적 양적 변화가 초래될 것으로 추정하는데 이것은 항혈소판항체가 혈소판에 의해서 완전히 흡수되어 혈중항체가 소실되거나 항혈소판항체가 있으며 검출되지 않을 정도의 미량농도와 관계가 있을 것으로 생각하고 있다. 이의 항혈소판항체와는 무관한 다른 기전에 의해 혈소판 수명에 결함이 초래된다는 보고도 있다.¹⁰⁾

갑상선 기능 항진증과 혈소판수의 양적 이상 변화와의 관계를 살펴보면 Graves씨병 환자중 혈소판 감소증의 발생 빈도는 외국의 문헌상 약 43%에 이른다 하며¹⁾ 우리나라에서는 30%로 알려져 있다.⁴⁾ 반대로 특발성 혈소판 감소성 자반증이 있는 환자들을 대상으로 Graves씨병 또는 갑상선 기능 항진증 환자와 아울러 잠복성 Graves씨병 환자까지 포함하면 그 빈도가 14%에 이른다고 하였다.¹⁾ 따라서 갑상선 질환과 혈소판간에 밀접한 관계가 있는 것으로 사료되는데 Kurata등¹⁾은 갑상선 호르몬에 의해 망내계 (reticuloendothelial system)의 탄식 작용이 항진되어 망내계의 처리가 주원인이 되어 혈소판수가 감소한다고 하였고 다른 저자들은 Graves씨병이나 Hashimoto갑상선염같은 두 질환은 혈중에 자가면역항체가 생산되는데 이 중 혈소판에 대한 IgG항체가 형성되어 이 항체에 의해 과반수 이상의 환자에서 혈소판 기능 및 수의 이상이 생겨 출혈성 경향이 생긴다¹⁾고 하였다. 이때 항thyroglobulin항체 및 항microsome항체는 혈소판 감소와는 상관관계가 없었으나 anti-platelet IgG와는 관계가 있을것이라 하였다.⁶⁾ 그러므로 이러한 주장에 근거를 둔다면 갑상선 질환 이외의 자가면역 질환인 부신 기능 저하증, 당뇨병, 재생불량성 빈혈, Myasthenia gravis등에서도 관찰되어야 할 것이다.

본 증례에서 시행한 갑상선 조직에 대한 간접 면역형광 검사는 기대한 바와는 달리 갑상선 조직에 대해 IgG나 IgM등의 면역 글로불린의 침착은 관찰되지 않았다. 그러나 혈중에서 측정된 IgG 항혈소판 항체는 관찰할 수 있었고 혈중 IgM농도도 증가되어 있어

골수 소견과 더불어 진단을 내릴 수 있었다.

갑상선 조직 소견과 혈소판 감소증과 상관관계에 대해서는 Rodger등¹¹⁾은 갑상선 조직검사를 시행한 28예의 불응성 특발성 혈소판 감소성 자반증 환자 중 24예에서 선양성 갑상선종이었다고 하였는데 본 예에서 관찰된 갑상선 소견도 유사하였다.

혈소판 감소 이외에도 적혈구, 백혈구의 감소도 동반되는데 본 증례에서도 빈혈 및 호중구의 감소가 관찰되었다. Weitzman등¹²⁾에 의하면 Graves씨병을 가진 환자중 호중구 감소증이 있었던 환자의 50%에서 antineutrophil thyrotropic receptor antibody가 관찰되었다고 보고하였다.

빈혈은 출혈성 경향 및 다른 기전에 의해서 초래될 수도 있으나 본 증례에서는 철결핍성 빈혈의 형태도 관찰되었다. 또한 혈당 및 전해질 균형 등이 정상이었으므로 당뇨병이나 Addison병 등의 다른 자가면역 질환은 병발되지 않은 것으로 생각된다. 임파구 분석상에서는 특이하게도 T4/T8 ratio의 역전소견을 보였다.

환자는 스테로이드 및 항갑상선제에 대한 반응이 뚜렷하여 양호한 치료결과를 보였다.

참 고 문 헌

1. Marshall, T. S., Weisberger, A. S., Levy, R. P., Breckenridge, R. T. : Coexistent idiopathic thrombocytopenic purpura and hyperthyroidism. *Ann. Int. Med.* 67: 411, 1967.
2. Branehog, I. K., Olsson, S., Weinfeld, A., Domellof, L. : Association of hyperthyroidism with idiopathic thrombocytopenic purpura and hemolytic anemia. *Acta. Med. Scand.* 205: 125, 1979.
3. Jackson, A. S. : Acute hemorrhagic purpura associated with exophthalmic goiter. *JAMA.* 96: 38, 1931.
4. Joseph, H. : Thrombocytopenic purpura and thyroid disease. *Ann. Int. Med.* 93: 934, 1980.
5. 주현영·임승길·이현철·허갑범·이상용·한지숙 : Graves씨병에 동반된 특발성 혈소판 감소성 자반증 1예. *대한내과학회잡지.* 28: 145, 1985.

6. 윤진우·고윤웅·이선주·김경희·허갑범·한지숙 : Graves씨병에서의 혈소판 감소증에 관한 연구. 대한혈액학회 잡지. 대한혈액학회잡지. 17: 27, 1982.
7. Regan, M. G., Lackner, H. and Karpatkin, S. : Platelet function and coagulation profile in lupus erythematosus. Studies in 50 patients. Ann. Int. Med. 81: 462, 1974.
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. Int. Med. 94: 27, 1981.
9. Karpatkin, S., Lackner, H. L. : Association of antiplatelet antibody with functional platelet disorders. Autoimmune thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and thrombopathia. Am. J. Med. 59: 599, 1975.
10. Karptkin, S., Strick, N., Karptkin, M. B., Siskind, G. W. : Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and other clinical disorders. Am. J. Med. 52: 776, 1972.
11. Kurata, Y., Nishioeda, Y., Tsubakio, T. and Kitani, T. : Thrombocytopenia in Graves'disease. Effect of T3 on platelet kinetics. Acta. haemat. 63: 185, 1980.
12. Rodgers, G. M., Ries, C. A. : Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann. Int. Med. 92: 713-4, 1980. Letter.
13. Weitzman, S. A., Stossel, T. P., Ridgway, E. C., Daniels, G., Maloof, F. Antibodies to neutrophil thytroropin(TSH) receptors in Graves'disease. Clin. Res. 1980; 28: 498A. Abstract.

—Abstract—

Graves' disease Associated with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura and Iron Deficiency Anemia

Jong Myung Kim, Sung Chul Yun, Soo Bong Choi, and Hyun Woo Lee

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University*

Kyeong Dong Kim, and Chung Sook Kim

*Department of Clinical Pathology
College of Medicine, Yeungnam University*

Hei Ju Nam, Won Hee Choi and Tae Sook Lee

*Department of Pathology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Since 1931, sporadic reports have appeared noting an apparent association between hyperthyroidism and idiopathic thrombocytopenic purpura. Recent various studies suggested that these two diseases may share a similar immunologic background, but the the exact mechanism is still a matter of speculation.

This 22-year old female patient visisted this hospital because of general weakness and purpura of legs for 2 months. The laboratory findings were compatible with Graves'disease associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. The palatetet count was $16000/\text{mm}^3$, hemoglobulin was 10.9g/dl and MCV was 60.1fL. T3 was 490.53ng/dL, T4 was 24ug/dL and free T4 was 5.66ng/dL. Antiplatelet antibody and anti-microsomal antibody were positive. The bone marrow findings were compatible with iron deficiency anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. The thyroid biopsy showed adenomatous goiter.

She was administered with propylthiouracil, Beta-blocker, iron and prednisolon. On the 10th hospital day, platelet count was $184000/\text{mm}^3$, hemoglobulin was 12.0gm/dL and MCV was 67.5fL. On the 20th hospital day, T4 was 10.35ug/dL and free T4 was 2.30ng/dL. Therefore she was discharged and followed up.