

급성 신손상으로 발현된 미세 변화 신증에 동반된 자가면역 갑상선염

김지수, 박치영, 신석표, 임영민, 고은정, 김형종

차의과학대학교 분당차병원 내과학교실

Autoimmune thyroiditis with minimal change disease presenting acute kidney injury

Ji-su Kim, Chi young Park, Suk pyo Shin, Yeong min Lim, Eun Jung Ko, Hyung-Jong Kim

Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Autoimmune thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism in the world. It is characterized clinically by gradual thyroid failure, goiter formation, or both, because of the autoimmune-mediated destruction of the thyroid gland. Renal involvement presenting proteinuria in autoimmune thyroiditis is not uncommon, occurring in 10% to 30% of the cases. Glomerulonephropathy associated with autoimmune thyroiditis, however, is a rare disease. Most reports of autoimmune thyroiditis with glomerulonephropathy have demonstrated a mixed pathological morphology and have been predominantly associated with membranous glomerulopathy. The case of minimal-change disease associated with thyroiditis presenting acute kidney injury is a rare disease that has not been reported in South Korea. Reported herein is the case of a 16-year-old man diagnosed with Hashimoto's thyroiditis, with minimal-change disease presenting acute kidney injury. He revealed hypothyroidism, proteinuria, and impaired renal function. Renal biopsy showed minimal-change disease and minimal tubular atrophy. The patient was treated with thyroid hormone, and his renal function and proteinuria improved. Therefore, for patients with autoimmune thyroiditis presenting unexplained proteinuria, glomerulonephropathy should be ruled out. Conversely, for patients with glomerulonephropathy and persistent proteinuria despite proper treatment, thyroid function and antibody tests should be performed.

Keywords: Autoimmune thyroiditis; Acute kidney injury; Minimal change disease

서 론

갑상선호르몬은 신체의 거의 모든 계통에 영향을 미치며, 특히 신장에 관해서는 신장의 발달 및 성장, 그리고 나트륨 및 수분 항상성에 관여한다. 또한, 신장 혈류와 사구체 여과율 역시 갑상선호르몬의 영향을 받는다. 이에 따라, 갑상선 기능저하증 환자에서는 저나트륨혈증, 신장 혈류와 사구체 여과율의 저하 및 혈청 크레아티닌 농도의 증가를 관찰할

수 있다[1].

자가면역 갑상선염은 갑상선기능저하증의 가장 흔한 후천적인 원인이므로, 여성 인구의 약 2%, 남성 인구의 0.2%에서 발생한다[2]. 자가면역 갑상선염은 일반적으로 자가면역 매개 손상으로 인해 임상적으로 갑상선 기능의 소실 및 갑상선 종이가 나타나게 된다. 자가면역 갑상선염 환자에서의 신장관련 증상으로 10-30%에서 단백뇨가 동반되며, 대부분의 경우에서 경미한 단백뇨로 관찰되나 드물게는 신증후군까지 보고되고 있다[3]. 자가면역 갑상선염과 관련을 보이는 신장 질환에는 원위부 신세뇨관성 산증, 급속 진행성 사구체 신염, 막성 사구체신염, 면역글로불린A 신병증 및 아미로이드증 등이 보고되고 있으며, 이 중에서 막성 사구체신염이 가장 흔하다.

Received: August 30, 2013, Revised: October 15, 2013,
Accepted: October 16, 2013

Corresponding Author: Hyung-Jong Kim, Bundang CHA Hospital, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea
Tel: +82-31-780-5895, Fax: +82-31-780-5898
E-mail: khj@cha.ac.kr

이와 같이 자가면역 갑상선염과 관련된 사구체 질환의 병인과 다양한 사구체 손상의 원인에 대해서 자가 면역 항체가 교체 반응을 보일 것이라는 가설이 제기되었으나, 명확히 알려진 바는 없다[4]. 이러한 자가면역 갑상선염과 관련된 사구체 질환 중에서 미세 변화 신증후군이 동반된 예는 외국문헌에서 보고되어 있으나, 국내에서 보고된 바는 없다[5,6]. 저자들은 급성 신손상으로 내원한 환자의 원인감별을 위한 신조직 검사에서 미세 변화 신증이 진단된 자가면역 갑상선염을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 16세

주 소: 안면부종과 어눌한 말투

현병력: 1년 전부터 발생한 안면부종, 어눌한 말투를 주소로 내원 1개월 전 타 병원을 방문하였다. 말초혈액 검사에서 백혈구 4,600/mm³, 헤모글로빈 14 g/dL, 혈소판 136,000/mm³, 총단백/알부민 8.5/4.9 (g/dL), 총콜레스테롤/중성지방 229/128 (mg/dL)로 정상소견을 보였으나, 혈액요소질소/크레아티닌 14.1/2.1 (mg/dL) (정상치: 8-23/0.6-1.2 mg/dL), 아스파르트아미노전이효소/알라닌아미노전이효소 58/72 (IU/L) (정상치: 10-40/5-40 IU/L)로 증가되어 있었다. 일반 소변 검사에서 백혈구(-), 당뇨(-), 단백뇨(++), 적혈구 <1/high power field였으며, 24시간 소변 검사에서 단백뇨 1,426 g/day, 크레아티닌 청소율 42.54 mL/min/1.73 m²였다. 자가면역 혈액검사서 antinuclear antibody (ANA) weakly positive (1:100)였으나, C3/C4 71/20 (mg/dL), 면역글로불린G/면역글로불린A/면역글로불린M 1,600/126/131 (mg/dL), hepatitis B surface (HBs) antigen (-), anti-HBs (-), anti-hepatitis C virus (-)로 이상 소견은

없었다. 복부 초음파검사서 양측 신장의 크기는 정상이었고, 수신증은 없었다. 갑상선 기능 검사상 T3 0.195 ng/mL (정상치: 0.6-1.81 ng/mL), 갑상샘자극호르몬 150 μIU/dL (정상치: 0.35-5.5 μIU/dL), fT4 0.036 ng/dL (정상치: 0.89-1.76 ng/dL) 소견을 보여, 갑상선 기능저하증 진단 하에 levothyroxin 0.2 mg/day 투여하였으며, 이후 급성 신손상의 원인 감별 및 신조직 검사를 위해 본원으로 전원되었다. 전원 당시 levothyroxin 복용 3주째로, 어눌한 말투는 관찰되지 않았다.

과거력 및 가족력: 특이사항은 없었으며, 약물 복용력 또한 없었다.

이학적 소견: 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4℃였고, 안면 부종, 갑상선 종대 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 본원 내원 당시 백혈구 4,290/mm³, 헤모글로빈 13.1 g/dL, 혈소판 126,000/mm³였으며, 전해질 검사상 Na/K/Cl/tCO₂ 141/3.9/104/29.2 (mEq/L), 총단백/알부민 7.0/4.6 (g/dL), 총콜레스테롤/중성지방 148/92 (mg/dL)로 정상소견을 보였다. 일반 뇨검사서 단백뇨 및 혈뇨 소견은 관찰되지 않았으며, 혈액요소질소/크레아티닌 15.8/1.5 (mg/dL)로 신손상 소견이 지속되었다. 자가면역 검사상, C3 118 mg/dL, C4 22 mg/dL로 정상소견을 보였으며, ANA (-) 소견을 보였다. 갑상선 기능 검사상 T3 0.92 ng/mL, 갑상샘자극호르몬 93.64 μIU/dL, fT4 1.29 ng/dL로 호전된 소견을 보였으나, 갑상선 자가 항체 검사상 갑상샘글로불린(thyroglobulin) antibody (Ab) 42.2 U/mL (-), anti-thyroid peroxidase Ab 100.2 (+), TSH receptor Ab >405 U/L (+)로 자가면역 갑상선염으로 진단되었다.

신장 조직검사 소견: 혈청 크레아티닌 1.5 mg/dL로 신손상 소견이 지속되어 급성 신손상을 동반한 사구체 신염이 의심되어 신장 조직검사를 시행하였다. 광학 현미경에서 사구체는 정상이었으나(Fig. 1), 세뇨관의 미세한 국소적인 위축 소견이 관찰되었다. 전자 현미경에서 사구체 기저막을 따라

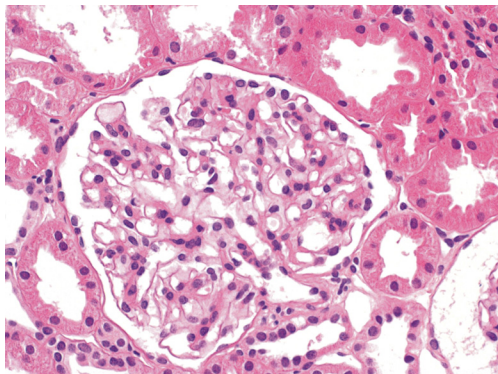


Fig. 1. Light microscopic findings. The glomerulus appears normal. The capillary loops are patent and the basement membrane is normal in thickness (H&E stain, ×200).

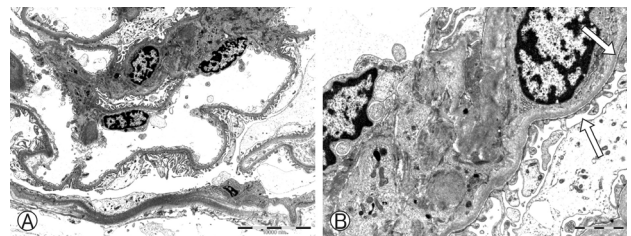


Fig. 2. Ultrastructural findings. The foot processes of the epithelial cells are effaced (arrow). Normal basement membrane is present. The deposit is absent (A, ×3,000; B, ×10,000).

상피세포의 죽들기 융합 및 소멸 소견을 보였으며(Fig. 2), 면역 형광 염색에서 특별한 면역 항체의 침착은 관찰되지 않음(data not shown), 미세 변화 신증으로 진단되었다(광학 현미경 45개 사구체 포함, 면역 형광 5개 사구체 포함).

치료 및 경과: 신조직 검사에서 미세 변화 신증으로 진단되어 갑상선 기능저하증에 대해 levothyroxine 0.15 mg/day를 투여하며 외래에서 추적 관찰하였다. 갑상선기능은 정상으로 유지되고 있었으나, 퇴원 8개월 후 혈액요소질소/크레아티닌 11.7/1.7 (mg/dL)로 신기능 악화 소견을 보였다. 특이 약제 사용 없이 보존적인 치료를 시행하고 퇴원 10개월 후 신기능은 정상으로 회복되었다. 퇴원 1년 후 검사에서도 단백뇨 소견 없이 신기능이 정상으로 유지되어 levothyroxine 투여를 유지하며 추적 관찰 중이다.

고 찰

갑상선 호르몬은 신장의 성장과 기능 유지에 관여하며, 갑상선의 기능 항진과 저하 모두 신기능의 변화를 가져올 수 있다. 갑상선 기능 항진증은 전형적으로 사구체 여과율의 증가, 신장 혈류의 증가, 세뇨관의 흡수 및 분비능의 증가를 보이지만 신기능은 대부분 보존되는 반면, 갑상선 기능저하증은 사구체 여과율의 감소 및 혈청 크레아티닌의 증가가 자주 관찰된다[7]. 갑상선 기능저하증에서의 크레아티닌의 증가는 대사율 및 심박출량의 감소에 따른 이차적인 사구체 여과율의 감소와 더불어 근병증에 따른 크레아티닌 생산 증가에 의해 일어난다고 알려져 있다[8].

하시모토 갑상선염은 갑상선 기능저하증의 가장 흔한 원인이다. 거의 모든 환자에서 갑상선 항원에 대해 1개 이상의 자가 항체에 양성 반응을 보이며, 갑상선-특이 B 및 T 세포를 포함하는 미만성 림프구 침투 및 여포의 파괴가 관찰된다. 갑상선 자가항체들은 갑상선 외의 질병과도 연관이 있다고 알려져 있으며, 특히 자가면역 갑상선염과 신장질환과의 관계는 여러 차례 보고되어 왔다[9]. 자가면역 갑상선염과 관련된 신장 증상은 대부분 경도부터 신증후군 수준까지의 단백뇨이다. 갑상선 기능저하증 환자의 신장 조직을 광학 및 전자 현미경으로 보면 갑상선 기능 저하의 시기 및 기간에 따라 다양한 형태학적 변화를 관찰할 수 있다. 갑상선 저하증이 지속됨에 따라 사구체의 반경이 감소하며, 증가된 사구체 간질 망을 동반한 기저막의 비후가 관찰된다. 또한, 세뇨관 상피세포는 세포질내 붕괴체와 함께 기저막을 두껍게 발달시킨다[10]. 이런 병소가 갑상선 기능저하증에서 발견되는 사구체 및 세

뇨관 단백뇨에 기인하는 것으로 보인다.

그러나, 만성 사구체 질환과 하시모토 갑상선염이 동반되는 경우는 드물며, 그 병인은 정확하게 밝혀져 있지 않다. 몇몇 신조직 검사의 면역항체 연구에서 C3, 면역글로블린G, 면역글로블린M 및 갑상샘글로블린을 포함하는 상피 세포하과립 침착이 관찰되었다는 보고가 있었다[11]. 또 다른 증례에서는 순환 갑상샘글로블린-항갑상샘글로블린 면역 복합체가 관찰되었다고 보고하였으며, 다른 저자들은 갑상샘글로블린이 사구체 신염을 일으키는 유력 항원이라고 주장하였다[12]. 그러나, 최근 발표된 하시모토 갑상선염과 막성 증식성 신염이 동반된 증례에서, 하지 부종을 주소로 내원하였던 20세 여자 환자는 갑상선 호르몬 보충, enalapril 및 furosemide 치료로 부종, 고혈압 및 단백뇨에 호전을 보였다. 광학 및 전자 현미경 소견 상, 막성 증식성 신염 3형에 합당한 소견을 보였으며, 면역 형광 염색에서 면역글로블린M, C1q, C3 침착이 관찰되었으나, 갑상샘글로블린 항체는 음성 소견을 보였다고 하였다[13].

본 증례에서는 면역 항체의 침착이 관찰되지 않고, 전자 현미경에서 상피세포의 죽들기 융합 및 손상만 관찰되어 미세 변화 신증으로 진단된 경우로 과거의 증례와는 차이를 보인다. 본 증례에서는 급성 신손상 및 단백뇨의 원인이 명확하지는 않으나 갑상선 호르몬을 이미 3주간 복용 후에 조직 검사를 시행하였고, 따라서 갑상선 기능저하로 보일 수 있는 사구체 및 사구체 병변에 의해 단백뇨가 발생하였으나 levothyroxine 투여로 인해 병변이 회복 중이었을 가능성도 배제할 수 없다. 또한 미세 변화 신증에서 보이는 죽들기 융합 병변에 의해 단백뇨가 발생하였다고 설명하는 것도 가능할 것으로 생각된다.

하시모토 갑상선염과 신장 질환의 병인을 면역학적 이상으로 완전히 설명하는 것은 아직 불가능하나, 하시모토 갑상선염과 관련된 단백뇨가 몇몇 환자에서 추적 관찰하면서 사라졌다는 여러 문헌 보고를 참고해 보면, 하시모토 갑상선염과 동반된 신장 손상이 일시적이었음을 생각할 수 있다[14].

한 보고에 의하면 일차성 갑상선 기능저하증 환자 45명 중 21명에서(54%) 혈청 크레아티닌의 상승과 저나트륨혈증을 보였으며, 이것은 갑상선 저하를 교정함으로써 회복할 수 있었다[15]. 본 증례의 경우에서도 levothyroxine 투여하며 치료 1개월부터 혈청 크레아티닌 수치가 정상화되었고, 치료 9개월에 일시적으로 신기능의 악화를 보였으나 특별한 치료 없이 회복을 보여, 신기능의 손상은 갑상선 기능저하에 의한 일시적인 현상이었을 것으로 생각된다. 본 증례에서

환자는 급성 신부전 및 단백뇨를 동반한 갑상선 기능저하증을 주소로 내원하였고, levothyroxine 치료를 통해 갑상선 기능이 회복되면서 신기능이 정상으로 회복되었으며, 단백뇨도 관찰되지 않았다. 아직까지 자가면역 갑상선염에서 면역복합체 형성이 사구체 질환에 기인하는 기전은 밝혀지지 않았으나, 보고된 환자 수가 적으므로 앞으로 증례보고 및 연구가 더 필요할 것으로 생각된다. 자가면역 갑상선염을 가진 환자에서 원인 불명의 단백뇨가 발생한 경우, 사구체 질환을 의심해 보아야 하며, 반대로 사구체 질환을 가진 환자에서 적절한 치료에도 불구하고 단백뇨가 지속될 경우, 갑상선 기능 검사 및 갑상선 항체 검사가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Shin DH, Lee MJ, Lee HS, Oh HJ, Ko KI, Kim CH, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2013;23:654-61.
2. Koçak G, Huddam B, Azak A, Ortazokoyun L, Duranay M. Coexistent findings of renal glomerular disease with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:759-62.
3. Suher M, Koc E, Ata N, Ensari C. Relation of thyroid dysfunction, thyroid autoantibodies, and renal function. *Ren Fail* 2005;27:739-42.
4. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological lessons from rare associations of immunological disorders. *Pediatr Nephrol* 2009;24:3-8.
5. Valentín M, Bueno B, Gutiérrez E, Martínez A, González E, Espejo B, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune thyroiditis. *Nefrologia* 2004;24(Suppl 3):43-8.
6. Iwazu Y, Nemoto J, Okuda K, Nakazawa E, Hashimoto A, Fujio Y, et al. A case of minimal change nephrotic syndrome with acute renal failure complicating Hashimoto's disease. *Clin Nephrol* 2008;69:47-52.
7. Agras PI, Kinik ST, Cengiz N, Baskin E, Saatci U. Autoimmune thyroiditis with associated proteinuria: report of two patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:319-22.
8. Lafayette RA, Costa ME, King AJ. Increased serum creatinine in the absence of renal failure in profound hypothyroidism. *Am J Med* 1994;96:298-9.
9. Grcevska L, Polenakovic M, Petrussevska G. Membranous nephropathy associated with thyroid disorders. *Nephron* 2000;86:534-5.
10. Salomon MI, Di Scala V, Grishman E, Brener J, Churg J. Renal lesions in hypothyroidism: a study based on kidney biopsies. *Metabolism* 1967;16:846-52.
11. Jordan SC, Buckingham B, Sakai R, Olson D. Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Engl J Med* 1981;304:1212-5.
12. Shankland SJ. New insights into the pathogenesis of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000;57:1204-5.
13. Gurkan S, Dikman S, Saland MJ. A case of autoimmune thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2009;24:193-7.
14. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993;60:1001-5.
15. Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, González O, Martínez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;27:195-8.