

류마티스 관절염 환자에서 심장 조직 검사로 확진된 아밀로이드 단백 A 심장 아밀로이드증

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹내과, ²순환기내과 심혈관센터

황지원¹ · 전은석² · 하정민¹ · 이우주¹ · 김 은¹ · 윤세효¹

Systemic Amyloid Protein a Amyloidosis Involving the Heart in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Ji-won Hwang¹, Eun-Seok Jeon², Jung Min Ha¹, Woo Joo Lee¹, Eun Kim¹, and Sehyo Yune¹

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Cardiology, Cardiac and Vascular Center, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Amyloidosis can be identified by the deposition of amyloid fibrils in biopsy specimens from multiple organs, including the heart, kidney, skin, and bowel. Systemic amyloid protein A amyloidosis (AA amyloidosis) is commonly associated with chronic inflammatory diseases or chronic infectious conditions. Cardiac involvement in AA amyloidosis is found in < 1% of reported cases. Here, we report a case of cardiac AA amyloidosis confirmed by heart biopsy in a 54-year-old-female with a medical history of rheumatoid arthritis and stage 4 chronic kidney disease due to renal amyloidosis. She had suffered from progressive aggravation of dyspnea for 2 years. Infiltrative disease involving the heart was suspected by echocardiography, and the patient was diagnosed with AA amyloidosis involving the heart by cardiac biopsy. This is a rare case of cardiac involvement in a patient with systemic AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. (Korean J Med 2014;86:739-743)

Keywords: Systemic amyloid protein A amyloidosis (AA amyloidosis); Congestive heart failure; Rheumatic arthritis

서 론

아밀로이드 단백질 A 아밀로이드증(amyloid protein A amyloidosis, AA type amyloidosis, AA 아밀로이드증)은 류마티스 관절염, 전신경화증, 강직성 척추염 등과 같은 만성적인 염

증성 질환이나 만성 감염성 질환 상태, 크론병 등과 같은 염증성 장 질환과 연관되어 합병증으로 발생하게 된다[1,2]. AA 아밀로이드 원섬유(AA amyloid fibril)는 주로 신장, 위장관 등에 침착하여 임상증상을 나타낸다[3,4]. AA 아밀로이드증은 다양한 장기에서 조직 검사를 통하여 아밀로이드 A 단백질

Received: 2013. 5. 31

Revised: 2013. 7. 8

Accepted: 2013. 7. 26

Correspondence to Eun-Seok Jeon, M.D., Ph.D.

Cardiac and Vascular Center, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3419, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: eunseok.jeon@samsung.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(amyloid A protein)이 침착되어 있는 것으로 확진하며[2], AA 아밀로이드증은 AL 아밀로이드증(AL amyloidosis)과 달리 심장을 침범하는 경우가 1% 이하로 매우 드물고[1] AA 아밀로이드증에서의 심부전 증상은 신장 침범으로 인한 말기신부전 말기 상태에서 나타나는 것이 대부분이다. 또 일단 심부전 증상이 나타나면 평균 생존 기간은 6개월 이내로 보고된다[5,6].

본 case의 환자는 과거 류마티스 관절염으로 진단되어 치료를 받던 중 신장 조직 검사의 H & E 염색(hematoxylin and eosin stain)상에서 사구체간질에 연한 분홍색의 비정형 침착물(pale amorphous deposit)이 저명하게 보여 신장에 침범한 AA 아밀로이드증으로 타병원에서 확진받았다. 저자들은 이 환자에서 올혈성 심부전 증상이 나타나면서 심기능 저하 소견이 있었고 심장 조직 검사에서 AA 아밀로이드증이 면역염색으로 확진된 임상적으로 아주 드문 케이스를 경험하였기에 보고한다.

증 례

환 자: 54세 여자

주 소: 호흡곤란

현병력: 본원 내원 3개월 전부터 발생한 호흡곤란이 지속적으로 악화되어 시행한 심초음파상 심장 침윤성 질환(cardiac involvement of infiltrative disease)이 의심되어 본원으로 전원

되었다.

과거력: 약 10년 전 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)을 진단받고 정기적으로 외부 병원에서 경과관찰하며 prednisolone, leflunomide, celecoxib를 사용 중이었으며 질환은 악화소견 없이 약물로 잘 조절되고 있었다. 약 2년 전에는 단백뇨 소견과 전신 부종이 발생하여 신장 조직 검사를 시행하였고

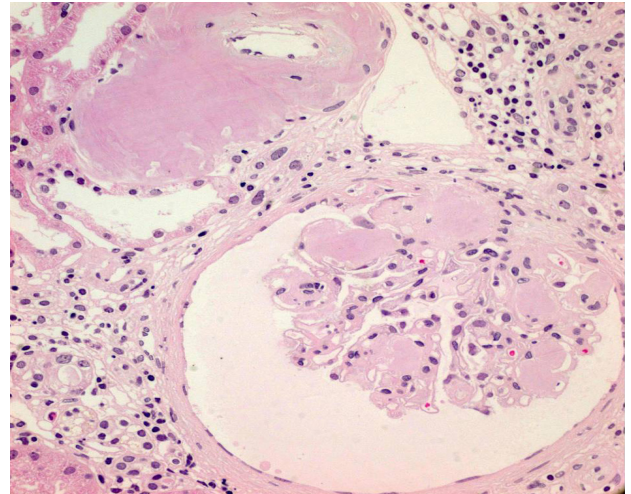


Figure 1. A biopsy specimen of the patient's renal tissue obtained from another hospital showed ~20 glomeruli with global sclerosis. Other glomeruli were slightly increased in size and normocellular. The mesangial matrix was moderately increased with pale amorphous deposits, focally expanding on to capillary loops. Tubules revealed mild atrophy and amorphous deposits with interstitial fibrosis and mild mononuclear infiltration.

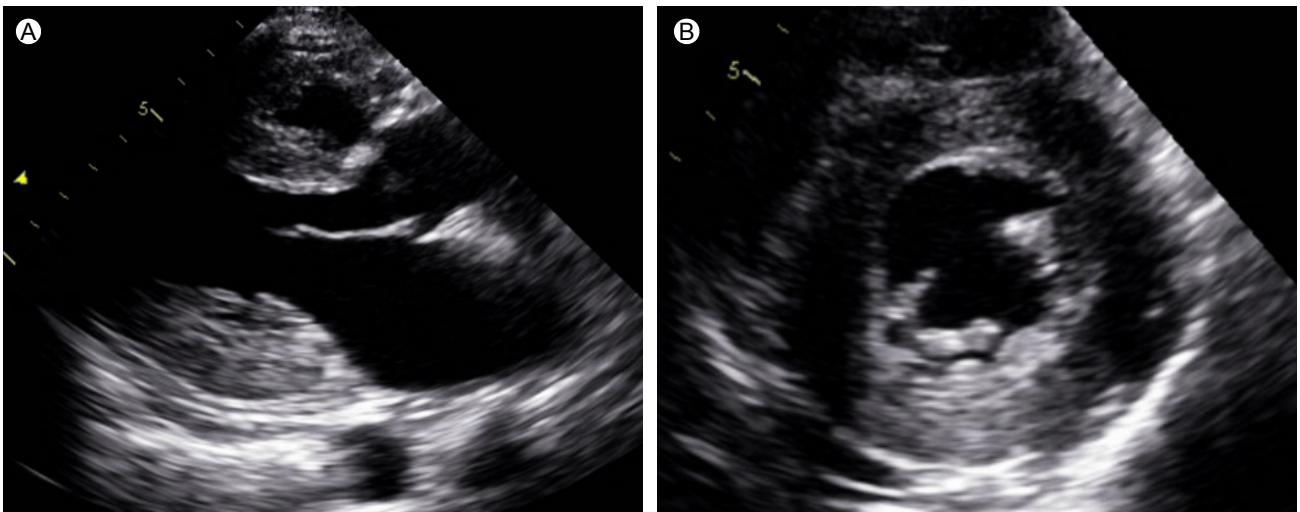


Figure 2. Transthoracic echocardiography revealed suspicious infiltrative cardiomyopathy amyloidosis visualized as sparkling myocardium and ventricular wall thickening in a (A) parasternal long axis view and (B) at the mitral valve level of a parasternal short axis view.

조직학적으로 AA 아밀로이드증을 확인하여(Fig. 1) 만성 신질환 4단계(end stage renal disease, Stage IV)로 진단받고 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi)를 사용하면서 경과관찰 중이었다.

사회력: 특이사항은 없었다.

계통 문진: 특이사항은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 활력징후는 혈압 99/82 mmHg, 맥박 64회/분, 호흡 20회/분, 체온 36℃였고, 의식은 명료하였다. 경정맥 팽창은 저명하지 않았으며 다리의 부종도 관찰되지 않았다. 환자의 심음은 규칙적이고 심잡음은 없었으며 청진상에서 양측 폐야의 하부에서 수포음(crackle)이 관찰되었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 4,490/mm³, 혈색소

8.4 g/dL, 혈소판 수 64,000/mm³였다. 혈청 생화학 검사상 간기능은 정상 소견을 보였다. 또 신기능 검사로 혈액요소질소(blood urea nitrogen, BUN) 100.9 mg/dL, 크레아티닌(creatinine) 4.10 mg/dL로 고질소혈증 상태를 보였다. 심전도 상에서는 기외수축, 방실전도장애, QRS 파의 저압소견 등 특이 소견은 없는 정상 동물동 소견을 보이고 있었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 사진에서 심장비대(cardiomegaly)가 보였고 양측 늑골횡격막각 둔화(bilateral costophrenic angle blunting) 소견을 보였으며 이는 소량의 늑막 삼출액(pleural effusion)을 의심할 수 있는 소견이었다.

진단 및 임상경과: 호흡곤란을 호소하며 단순 흉부 방사선 사진상에서 심장비대 소견을 보여 입원하여 심장 초음파 검

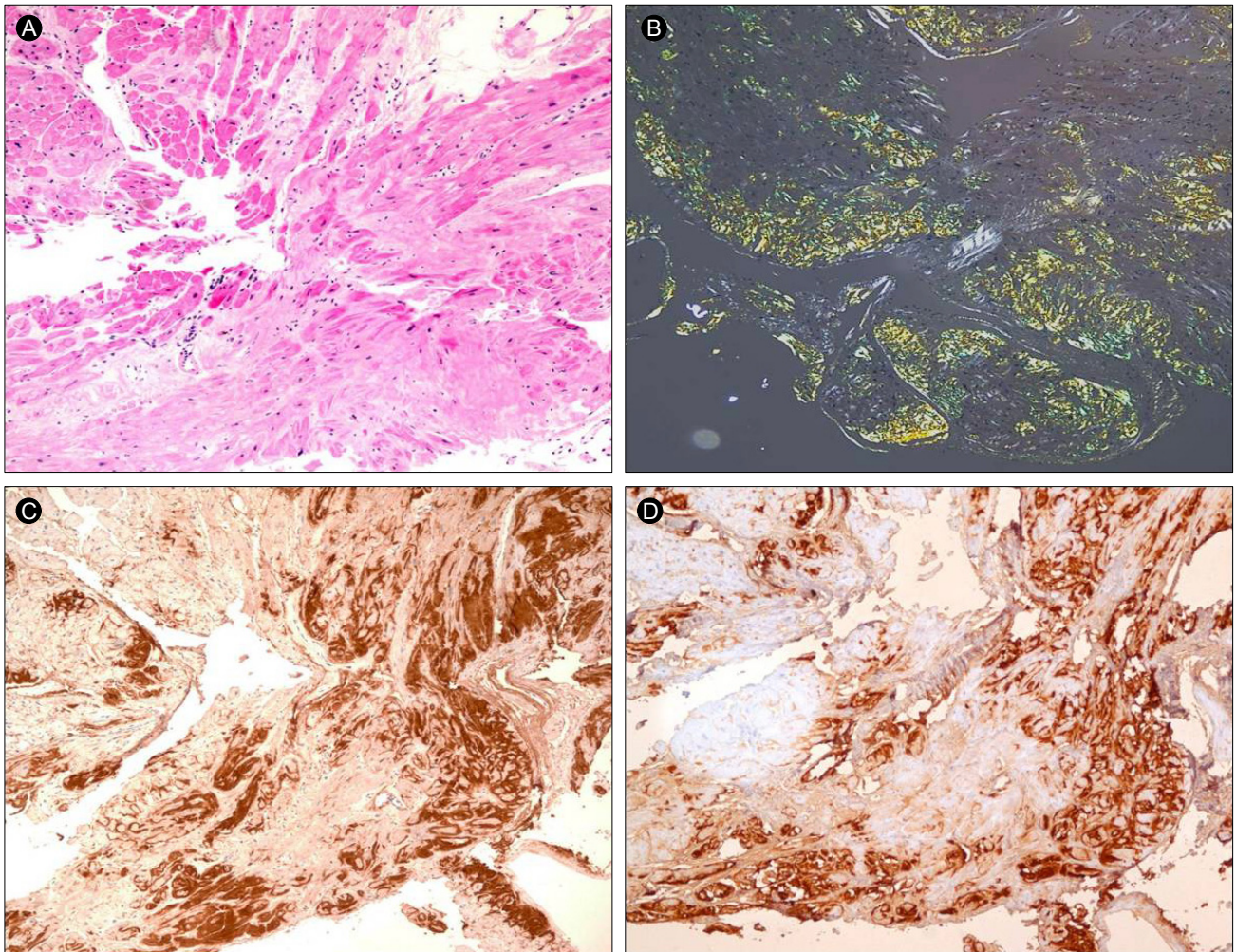


Figure 3. Histopathological appearance of a cardiac biopsy specimen at $\times 100$ magnification. (A) Interstitial amorphous deposits were seen with a hematoxylin and eosin stain. (B) Birefringence was seen with Congo-red staining. (C) Immunohistochemistry revealed amyloid P protein expression. (D) Amorphous materials in the interstitium were positive for amyloid A protein.

사를 시행하였다. 심장 초음파 검사상 수축기 기능으로 심박출계수(ejection fraction)는 44% 정도로 유지되고 있었지만 E velocity가 0.89 m/s, A velocity는 0.34 m/s, E/A는 2.6, è velocity는 3.4 cm/s로 낮아진 소견, E/è이 26.18로 증가된 좌심실충만압(left ventricle filling pressure)을 보여 전반적으로 3-4단계의 이완기능장애 소견을 보이고 있었다. 좌심방은 38 mm, 우심방은 37 mm의 크기로 확장된 소견을 보였고 두꺼워진 대동맥 판막과 함께 moderate aortic regurgitation을 동반하여 침윤성 질환이 판막으로의 침범이 의심되었다. 좌심실과 우심실에 전반적으로 벽이 두꺼워진 소견을 보이면서 심근이 반짝이는(myocardium sparkling) 소견으로 아밀로이드 심근병증과 같은 침윤성 심근병증에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2A and 2B). 본 환자의 심초음파 소견은 과거 류마티스 관절염으로 치료받은 기왕력과 신장 조직 검사로 AA 아밀로이드증을 진단받았던 점으로 미루어 볼 때 심장 아밀로이드증일 가능성이 높았다. ESRD 상태로 심장 자기공명영상(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)의 시행이 어려웠고 영상 검사로 AL 혹은 AA type의 아밀로이드 단백 종류를 확인할 수는 없으므로 확진을 위해 심장 조직 검사를 시행하였다. 심장 조직 검사 결과 아밀로이드 침착(interstitial amorphous material deposit consistent with amyloidosis)을 확인하였으며(Fig. 3A), Congo-red 염색과 아밀로이드 A (Amyloid A) 면역조직화학적 염색에서 양성 소견을 보였다(Fig. 3B).

경과: AA 아밀로이드증에서는 항암 2치료의 역할이 없어 신장과 심장에 대해 이식을 계획하였다. 이식을 준비하는 시간 동안에는 류마티스 관절염에 대한 약제를 지속적으로 복용하면서 염증성 질환을 조절하면서 이노제와 안지오텐신수용체 길항제(angiotensin receptor blocker, ARB)를 사용하면서 보존적인 치료를 유지하였다. 심장근육효소인 cardiac troponin I (cTnI)가 34 ng/mL, creatine kinase-MB fraction (CK-MB)은 30 ng/mL까지 상승하는 소견으로 보였다. 입원 당시 N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)는 35,000 pg/mL까지 상승하였으나 만성 심부전 상태로 임상적 의미는 확인하기 어려웠다. 입원 후 2개월 간 지속적인 이노제 및 강심제의 정맥 주입(dobutamine 5-10 µg/kg/min)에도 불구하고 말기 심부전에 의한 다장기 부전은 진행되었고 퇴원 시까지 강심제는 계속 투여하였다. 환자는 회생 가망이 없는 상태로 연고지 병원으로 이송하였고 퇴원 2일 후 사망하였다.

고 찰

AA 아밀로이드증은 만성적인 염증성 질환의 합병증 형태로 발생하게 되며 이러한 염증 반응이 지속적으로 유지되는 상황과 연관이 있다. AA 아밀로이드 원점유는 아밀로이드 A 단백질이 형성되는 과정에서 cleavage, misfolding, aggregation에 의하여 만들어지며 이들이 여러 장기와 조직에 침착하여 장기 구조와 기능 장애를 유발한다[1,2,7]. 만성 염증성 질환에 이차적으로 나타나는 아밀로이드증은 발생하게 되는 장기에 따라서도 예후가 결정되는데, 일단 심부전 증상이 나타나면 평균 생존 기간은 6개월 이내로 보고된다[5,6]. 우리나라에서는 Still's disease에 병발된 신장 AA 아밀로이드증의 보고와 강직성 척추염으로 치료받던 환자에서서 늑막삼출액이 발생하는 심부전 소견이 보여 심초음파를 시행하여 간접적으로 진단한 심장 AA 아밀로이드증에 대한 보고가 있다[8]. 이것은 심초음파상에서 심실벽이 두꺼워진 소견과 좌심실의 질량이 증가하면서 심실의 수축기능은 정상을 보였던 소견에서 아밀로이드증을 의심하였고 직장내시경을 통한 조직검사로 AA 아밀로이드증을 진단한 증례보고였다[8]. 그러나 당시에도 심장에서 직접 조직 검사를 시행하여 확진하지는 못했던 제한점은 있었다.

본 증례는 심장 조직에서 면역형광 염색으로 AA 아밀로이드증을 확진하였다는 데에서 의의가 있다. AA 아밀로이드 원점유는 심장에 침착하는 경향이 적어 AA 아밀로이드증에 의한 심부전 소견이 발생하는 경우는 드물다. 그렇지만 본 증례에서와 같이 AA 아밀로이드증으로 진단된 환자에서 심부전 증상이 발생한 경우, 말기 심부전에 의한 심부전 증상과 AA 아밀로이드의 심장 침범에 의한 심부전 증상의 감별진단을 위해 적절한 검사가 필요하다. 비침습적인 검사로 심장 자기공명영상 검사상에서 지연 조영 영상의 조영증강 패턴을 보이는 특이 소견으로 심장 아밀로이드증에 대한 진단에 도움이 되지만 말기 심부전이 있으면 gadolinium의 사용에 대한 제한이 있어 자기공명영상 검사가 불가능하다. 그리고 AA 혹은 AL 아밀로이드 단백질의 종류를 확인할 수는 없다[1,9]. 반면 심장 조직 검사는 침습적이면서 시술 자체의 합병증이 발생할 수 있지만 침범한 아밀로이드의 종류 및 정도를 면역조직화학적 염색으로 확진할 수 있는 장점이 있다.

AA 아밀로이드증은 기저 염증성 질환이 조절 정도와 치료 성과가 비례하고, AA 아밀로이드 원섬유의 기원이 되는 아밀로이드 A 단백질의 농도를 줄이면 예후에 더 좋다는 보고들이 있다[2,3,10]. 따라서 만성 염증성 질환의 염증 정도를 줄이는 치료로 종양괴사인자(tumor necrosis factor)나 인터루킨-1 (interleukin-1)을 억제하는 생물학적인 약제들이 AA 아밀로이드증의 조절에도 도움이 된다고 판단되고 있다[6,11]. 그러나 심장을 침범한 AA 아밀로이드증의 빈도 1% 이하로 아직 심부전 증상의 치료법은 consensus가 없다. 이 환자에서는 수축기능은 lower normal이었으나 다장기부전이 계속되는 저심박출량(low cardiac output) 증상은 이노제와 강심제에 호전되지 않고 지속되어 사망하였다.

아밀로이드증은 진단 과정이 어렵지만 진단 시 적절한 과정을 통해 침착된 아밀로이드 섬유의 종류를 확인하여야만 그에 맞는 적절한 치료가 시작될 수 있다. 심장 침범이 의심되는 이차성 AA 아밀로이드증 환자들에서 심부전 증상이 있을 시 그에 맞는 영상 검사와 조직 검사를 통한 확진이 필요하며 조기진단 및 적절한 치료는 예후에 더 좋은 영향을 미칠 수 있을 것으로 판단된다.

요 약

저자들은 류마티스 관절염으로 치료를 받던 중 심장 조직 검사로 AA 아밀로이드증으로 진단받았던 말기 신부전 환자에서 발생한 심부전 증상과 심초음파 소견을 근거로 심장 아밀로이드증을 의심하였고 심장 조직 검사를 통해 AA 아밀로이드증이 심장 침범하였다는 사실을 면역조직화학적으로 확진하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 전신적 아밀로이드 단백질 A 아밀로이드증 (AA 아밀로이드증); AA 아밀로이드 심근증; 울혈성 심부전;

류마티스관절염

REFERENCES

1. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood* 2012;120:3206-3213.
2. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007;356:2361-2371.
3. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;358:24-29.
4. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-596.
5. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;112:2047-2060.
6. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 2012;12:14-17.
7. Pinney JH, Hawkins PN. Amyloidosis. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 3):229-241.
8. Ha SJ, Kim WS, Hwang SJ, et al. A case of systemic amyloidosis following ankylosing spondylitis associated with congestive heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:542.e5-7.
9. Kapoor P, Thenappan T, Singh E, Kumar S, Greipp PR. Cardiac amyloidosis: a practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2011;124:1006-1015.
10. Wada Y, Kobayashi D, Murakami S, et al. Cardiac AA amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis: the therapeutic potential of biological reagents. *Scand J Rheumatol* 2011;40:402-404.
11. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2101-2110.