

## 갑상선중독증에 의한 심부전증을 의심하였던 일차성 유전분증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이석주 · 이승환 · 진정연 · 송윤미 · 이승원 · 김민희 · 강미자  
이강우 · 권혁상 · 윤건호 · 손호영 · 차봉연

### A Patient with Primary Amyloidosis Misrecognized as Thyrotoxicosis-induced Heart Failure

Seok-Ju Lee, Seung-Hwan Lee, Jung-Yeon Chin, Youn-Mi Song, Sung-Won Lee,  
Min-Hee Kim, Mi-Ja Kang, Kang-Woo Lee, Hyuk-Sang Kwon, Kun-Ho Yoon,  
Ho-Young Son, Bong-Yun Cha

*Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea*

#### ABSTRACT

Amyloidosis is caused by deposition of insoluble amyloid protein in the extracellular space of organs and tissues. The causes of amyloidosis are classified as primary, secondary, and hereditary, and symptoms develop according to which organ is involved. Cardiac amyloidosis induces cardiomyopathy and is developed by deposition of amyloid proteins in cardiac tissue. We diagnosed a patient with rhabdomyolysis and thyrotoxicosis with underlying Graves' disease 5 years ago. The patient was readmitted recently complaining of general weakness and mild dyspnea, and was diagnosed as relapsed thyrotoxicosis. An echocardiogram was performed for the evaluation of dyspnea and the findings were compatible with infiltrative cardiomyopathy due to amyloidosis. A biopsy of the abdominal subcutaneous fat and rectal mucosa was performed, and diagnosis was amyloidosis with histologic findings. The cause of heart failure was therefore cardiac amyloidosis rather than thyrotoxicosis. This case indicates the importance of evaluating the cause of heart failure in patients with thyrotoxicosis. (J Korean Endocr Soc 23:332~336, 2008)

**Key Words:** cardiac amyloidosis, Graves' disease, heart failure, thyrotoxicosis

#### 서 론

유전분증(amyloidosis)은 불용성의 섬유성 단백질인 유전분(amyloid)이 여러 장기의 세포 외에 축적되어서 나타나는 질환이다. 1842년에 Rokitanski가 만성 질환을 가진 환자에게서 나타난 간비대와 비장비대에 대해 amyloid라는 진단명을 붙이기 시작하였고, 원인은 원발성 외에 감염 및 자가면역 질환 등에 의한 속발성, 유전적인 원인 등으로 나뉘며 국소적, 또는 전신적으로 유전분이 체내에 침착되면서 다양한 증상을 나타낸다[1].

심유전분증(cardiac amyloidosis)은 심장조직에서 세포 외로의 유전분 침착에 의한 심근질환으로 정의하며, 원발성 유전분증 환자의 경우 50% 정도에서 발생하지만 속발성인 경우에는 임상적으로 문제가 되지 않는다[2].

5년 전 갑상선중독증에 동반한 횡문근융해증으로 입원하여 하시모토 갑상선염과 동반한 그레이브스병으로 진단받고 치료받았던 환자가 최근 전신허약감과 정도의 호흡곤란을 주소로 입원하였다. 저자 등은 본 환자를 그레이브스병의 재발에 의한 갑상선중독증으로 진단하였으며, 갑상선중독증에 의한 심부전이 의심되어서 시행한 심초음파 검사에서 심유전분증이 의심되어 직장과 표피지방에 대한 조직검사를 통해 원발성 유전분증으로 확진하였다. 이에 문헌고찰과 함께 증례를 보고하는 바이다.

접수일자: 2008년 6월 2일

통과일자: 2008년 8월 12일

책임저자: 차봉연, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

## 증 례

**환 자:** 이 ○ ○, 50세 여자

**주 소:** 전신 허약감, 정도의 호흡곤란

**현병력:** 환자는 20일 전부터 전신 허약감 있었으나 특별한 치료를 받지 않고 있던 중 증상 악화되면서 정도의 호흡곤란이 발생하여 내원하였다.

**과거력:** 5년 전 갑상선중독증과 동반된 황문근용해증으로 입원하였으며 당시에 시행한 갑상선 미세침흡인 조직검사에서 하시모토 갑상선염의 소견이 관찰되었으나, 갑상선자극호르몬 수용체 항체가 49%로 양성으로 확인되어 하시모토 갑상선염이 동반된 그레이브스병으로 진단받고 methimazole 15 mg을 복용하였다. 치료 시작 후 유리 T4가 빠르게 감소하여 저용량의 methimazole을 유지하다가 내원 3년 전부터

는 특별한 약물 복용 없이 경과관찰하고 있던 중이었다(Fig. 1).

**가족력:** 특이사항 없음.

**진찰 소견:** 내원당시 혈압 110/80 mmHg, 맥박 분당 113회, 호흡수 분당 20회, 체온 37.0°C였고 만성병색 소견을 보였으나, 의식은 명료하였다. 환자의 키는 155 cm, 체중 37 kg (체질량지수 15.4 kg/m<sup>2</sup>)으로 5년 전에 38 kg으로 체중 감소가 있는 후 2년 뒤 60 kg까지 증가하였다가 다시 감소한 상태였으며, 안구돌출은 보이지 않았고 외안근 기능은 정상이었다. 갑상선 크기는 정상이었고 결절은 촉진되지 않았으며 압통 등의 소견도 보이지 않았다. 빈맥이 있었으나 심잡음은 들리지 않았고 호흡음은 정상이었다. 복부촉진에서 장기의 비대는 없었고 그 밖의 이상소견은 관찰되지 않았다.

**검사 소견:** 말초혈액검사에서 혈색소 14.2 g/dL, 헤마토

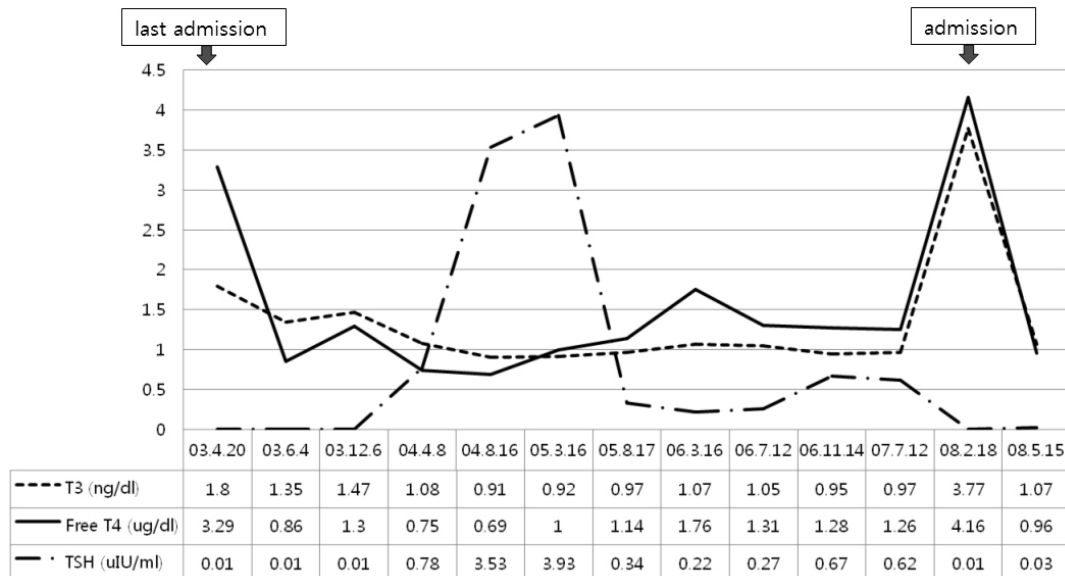


Fig. 1. Thyroid function test during 5 years follow-up.

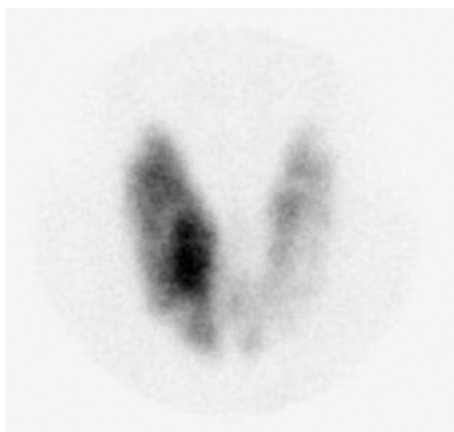


Fig. 2. <sup>99m</sup>Tc scan of thyroid gland shows multiple cold nodules in both thyroid gland.

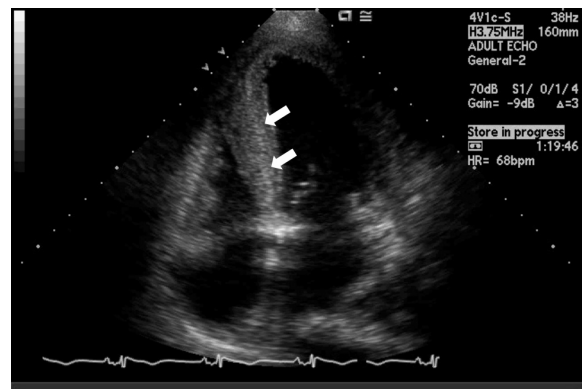


Fig. 3. Parasternal long-axis view of echocardiography shows mild left ventricular thickening and increased echogenicity of the myocardium (granular sparkling, arrow).

크리트 40.7%, 백혈구  $8,010/\text{mm}^3$ , 혈소판  $185,000/\text{mm}^3$ 이었고, 혈청 생화학 검사에서 공복혈당 81 mg/dL, BUN 55.2 mg/dL, creatinine 1.47 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 5.5 mEq/L, Cl 108 mEq/L, 총 단백질 5.9 g/dL, 알부민 3.51 g/dL, AST 46 IU/L, ALT 40 IU/L였다. 심전도는 우심실비대의 소견을 보였고 N-말단 전구-B형 나트륨이뇨 펩타이드 (pro-BNP)는 1652 pg/mL로 높게 나타났다. 소변검사서 단백뇨 1+이어서 시행한 24시간 소변검사는 100.2 mg/일로 단백뇨가 있었으며 소변단백의 전기영동검사에서는 100% 알부민으로 확인되었다. 혈청단백 전기영동검사, 항핵 항체 검사, 항호중구 세포질 항체검사에서는 특이사항이 없었으며 항 dsDNA 항체는 22.7 IU/mL로 정상이었다(참고치: < 50 IU/mL).

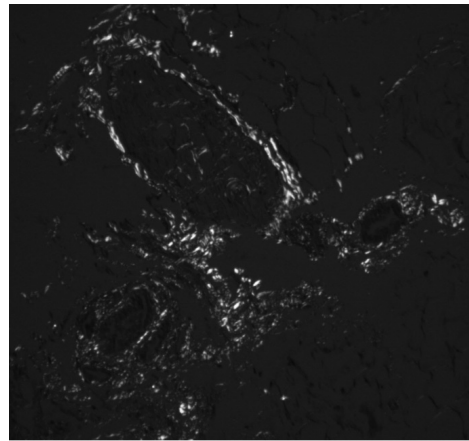
**내분비검사 소견:** 갑상선 기능검사는 총 T3 1.29 ng/dL, 유리 T4 3.09 ug/dL, 갑상선자극호르몬 0.01 uIU/mL로 갑상선기능항진 상태이었다. 갑상선자극호르몬 수용체 항체 17.0%, 항갑상선 과산화효소 항체 46048.17 U/mL, 항갑상선글로불린 항체 13.30 ng/mL로 모두 양성이었다.

**방사선 소견:**  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  갑상선스캔에서 여러 개의 냉결절이 양엽에서 관찰되었다(Fig. 2).

**초음파 소견:** 갑상선 초음파에서는 전체적으로 미만성의 갑상선염이 보이고 있었으며, 0.3 cm 이하의 3개의 석회화된 결절이 우상엽과 협부에서 관찰되었고, 좌엽 중앙부에 0.4 cm의 저음영의 결절이 관찰되었는데 5년 전의 초음파 소견과 비교하여 큰 변화는 없었다. 심초음파에서는 심실구혈률이 35.2%로 감소된 소견이 보였으며 좌심실이 비후되어 있었고, 전반적인 심근벽의 운동저하가 관찰되었다. 심근부에 침착된 물질에 의한 'granular sparkling' 소견이 관찰되어서 유전분증을 의심하게 되었다(Fig. 3).

**병리조직학적 소견:** 골수검사와 위 내시경을 통한 조직검사에서 이상소견이 보이지 않았다. 직장조직검사에서 Congo-red 염색이 양성으로 나왔으나, 유전분의 침착이 적어서 복부 피하지방 생검을 추가로 시행하였다. 그 결과 Congo-red 염색 양성에  $\text{KMnO}_4$  전 처리 후에 시행한 Congo-red 염색에서도 양성으로 나와 원발성 유전분증으로 진단되었다(Fig. 4). 갑상선에서 시행한 미세침흡인세포검사와 조직검사에서 결절성 과증식 소견 외에 유전분 침착은 보이지 않았다.

**임상경과:** 갑상선중독증에 대해 propylthiouracil 450 mg, propranolol 60 mg을 처방하였다. 약물복용 후 임상적인 증상은 서서히 호전되어서 2주 후에는 갑상선기능항진증에 의한 증상은 소실되었다. 심유전분증에 의한 심부전에 대해서는 furosemide 40 mg을 처방한 후에 증상이 서서히 호전되어서 약물치료를 유지하였다. 퇴원 후 2개월 후에 시행한 갑상선 기능검사에서는 총 T3 1.07 ng/dL, 유리 T4 0.96 ug/dL, 갑상선자극호르몬 0.03 uIU/mL로 호전되는 양상을



**Fig. 4.** Focal amyloid infiltration of the subcutaneous fat forms an apple-green birefringence under polarizing microscopy (Congo-red stain, original magnification,  $\times 200$ ).

보여 propylthiouracil을 200 mg으로 감량하였고, 유전분증에 대해서는 melphalan과 경구 prednisolone을 사용하면서 경과관찰하기로 하였다.

## 고 찰

유전분증은 섬유성단백인 유전분이 세포 외에 침착하는 만성 염증성질환군으로 ① 원발성 ② 다발성 골수종과의 동반형 ③ 속발성 ④ 유전가축형 ⑤ 국소성 ⑥ 노인성 등으로 분류되고 있으며, 이 중에서 원발성 유전분증은 전신적인 유전분증 중에서 가장 흔한 종류이다[3]. 심유전분증은 이러한 유전분증에서 심장에 유전분이 침착되어서 발생하는 질환으로 원발성 유전분증의 90%에서, 속발성 유전분증에서는 54%에서 동반된다고 보고되고 있으나, 실제로 속발성 유전분증에 의한 심유전분증은 임상적으로 중대한 문제를 일으키는 경우는 드문 것으로 보고되고 있다. 주로 심방과 심실, 심장판막과 혈관주위, 전도계까지 침범하며 양 심실을 모두 침범하여 심기능을 저하시킨다[2].

본 환자는 갑상선중독증에 의한 증상으로 내원한 환자로 호흡곤란에 대한 원인을 찾아보던 중 심초음파에서 심유전분증이 의심되어서 조직검사를 통해 확진한 사례로, 처음에는 갑상선중독증에 의한 심기능 저하를 의심한 환자였다. 5년 전 입원 시에도 심초음파에서 심실구혈률이 49%로 감소된 소견을 보였다가 치료 1개월 후에 시행한 추적검사서 58%로 회복되었으며 심유전분증의 특징적인 소견도 관찰되지 않아 갑상선중독증에 의한 일시적인 심부전으로 생각했었다. 당시 시행한 조직검사에서 하시모토 갑상선염으로 확인되었으나 갑상선자극호르몬 수용체가 양성이었던 것으로 보아 그레이브스병과 하시모토 갑상선염이 동시에 있었던

환자로 생각된다. 금번에 시행한 검사에서도 갑상선자극호르몬 수용체 항체가 양성이었으며 갑상선 기능검사에서 갑상선기능항진증이 확인되어서 이전의 그레이브스병이 재발한 양상을 보이고 있었다. 원래 그레이브스병은 자가항체에 의한 갑상선수용체의 자극으로 인해 갑상선기능항진이 나타나는 질환으로 하시모토 갑상선염과는 다른 질환이지만 최근에 두 질환이 한 환자에게 나타나는 사례가 보고되었다[4]. 그러나 그 기전이나 원인에 대해서는 아직 밝혀진 바는 없다.

갑상선기능항진증 환자에서 심장질환과 연관된 증상을 느끼는 환자는 33% 정도이지만, 실제로 심부전이 동반되는 환자는 6% 정도이다[5]. 갑상선호르몬의 상승은 정상인에 비해 심박출량을 50~300% 정도 더 증가시키며[6], 그 원인으로는 전신적인 혈관저항의 감소, 휴식시의 심박수 증가, 좌심실 수축력과 심실구혈률, 혈액량의 증가로 인한 것이다[7]. 따라서 갑상선중독증에서의 심부전의 기전을 나트륨과 혈액의 저류로 인한 울혈성심부전과 지속적인 빈맥, 또는 심방세동 등에 의한 확장성심부전으로 설명하고 있다[6]. Siu 등[5]의 보고에 따르면 갑상선호르몬 증가에 의한 심부전을 'hyperthyroid cardiomyopathy'란 명칭으로 사용하고 있으며, 일차성 갑상선기능항진증 환자에서 나타나는 심부전 중 절반 정도는 심구혈률이 정상으로 나타나고, 병리조직학적으로도 다른 심부전과 특별한 차이를 보이지 않는다고 설명하고 있다. 또한 갑상선호르몬의 증가에 의한 심부전증에는 교감신경계도 관여를 하여서 실제로 베타차단제를 사용하였을 때 임상적인 심부전 증상의 호전이 있는 이유가 이 때문이라고 생각하고 있다[8]. 다만 심부전이 있는 갑상선기능항진증 환자에서 혈액과 요중 카테콜아민 농도는 정상이거나 오히려 낮고, 이는 카테콜아민에 대한 감수성이 정상인에 비해 증가하기 때문이라고 보고하고 있다[9].

이에 비해 심유전분증에 의한 심부전은 심장의 정상조직에 유전분이 침착되어 나타나며, 제한성 심근병증의 특징을 나타낸다[10]. 원발성 유전분증에서는 전체 환자의 50%에서 심장에 유전분의 침착이 일어나며 그 중 절반정도에서 심부전증이 나타난다고 보고되고 있다. 심전도에서는 정상 심전도 소견을 보이기도 하나 저전압(low voltage) 소견이나 심방세동 등의 상심실성 부정맥이 동반되는 경우가 10~15% 정도이다[2]. 심초음파에서는 양심실비대의 소견과 함께 유전분의 심근침착에 의한 특징적인 'granular sparkling' 소견을 보인다. 심유전분증의 진단은 반드시 심근 조직검사가 필요한 것은 아니고 심초음파에서 의심이 되는 경우 다른 조직에서 유전분증이 확인되면 된다[2]. 보통 복부의 표피지방 조직검사의 경우 70%에서 원발성 유전분증의 경우 진단이 가능하고 심근내막생검의 경우 거의 100% 진단이 가능하다[2]. 본 환자는 복부표피지방의 생검을 통해 Conge-red 염색에서 양성 나왔고 KMnO<sub>4</sub>로 전 처리한 이후에 시행

한 Conge-red 염색에서도 양성으로 나와서 원발성 유전분증으로 확진하였다[11].

치료에 있어서도 갑상선중독증에 의한 심부전과 심유전분증 간에는 차이가 있다. 갑상선중독증에 의한 심부전의 경우, 다른 심부전과 같이 이뇨제를 사용한다[9]. 디곡신을 사용하는 경우 신장에서 여과율의 상승과 심근에서의 Na/K ATPase의 증가에 의해 저항성이 발생하므로 일반적인 용량보다 증량하여서 사용하여야 한다[12]. 베타 차단제의 경우 환자의 빈맥이 심부전의 주원인으로 생각되면 사용할 수 있지만, 혈관 내 혈액량의 증가에 의한 울혈성 심부전으로 심장판막의 이상이 있는 경우에는 사용하지 말아야 한다[9]. 아미오다론의 경우 환자가 심방세동 등의 부정맥이 있는 경우 사용할 수 있지만 약제 자체가 갑상선질환을 유발할 수 있으므로 주의해서 사용해야 한다[9].

심유전분증의 경우, 이뇨제를 일차약제로 사용하는 것은 갑상선중독증에 의한 심부전의 치료와 같으며, 신증후군이 동반된 경우가 많으므로 용량을 일반적인 심부전보다 증량해야 한다. 안지오텐신 전환효소차단제나 안지오텐신 길항제의 경우 적은 용량이라도 심각한 저혈압을 일으킬 수 있으며 베타차단제도 유전분증과 연관된 심각한 저혈압 때문에 제한적으로 사용해야 한다[2]. 칼슘통로차단제의 경우도 심근수축력을 감소시키므로 사용할 수 없으며[13] 디곡신은 심근의 유전분과 결합하여서 심장에서의 디곡신 농도가 상승하고 이에 의해 혈중농도가 치료에 적합한 농도이더라도 심독성을 가질 수 있으므로 제한적으로 사용해야 한다[2].

원발성 유전분증과 갑상선 기능과의 관계에 대해서는 Kimura 등[4]이 10명의 유전분 갑상선증 환자 중에서 갑상선 기능이상을 갑상선기능저하증 5명, 기능항진증 1명, 간헐적기능저하증 1명, 정상갑상선기능증후군 2명으로 분류하였고, 그 중에서 유전분과 관련된 갑상선기능저하의 원인을 유전분증을 동반한 만성 자가면역성 갑상선염, 유전분의 침윤에 의한 갑상선과괴, 스테로이드 사용에 의한 T4에서 T3로의 전환장애 등으로 설명하여 유전분의 침착이 대부분 갑상선기능의 저하와 관련이 있다고 설명하였다. 원발성 유전분증과 갑상선중독증의 연관성에 대해서는 아직까지 명확하게 밝혀진 것은 없으나 두 질환이 병발한 몇몇 사례가 보고되어 있으며, 갑상선중독증 양상은 그레이브스병의 양상을 가진 경우와[14], 아급성갑상선염의 증상을 나타내며 조직검사상 하시모토 갑상선염으로 확진된 아급성 갑상선염양 증후군(Subacute thyroiditis-like syndrome: STLS)의 경우가 있었다[15]. 그러나 기존의 그레이브스병 환자에서 새롭게 발병한 원발성 유전분증에 대해서는 아직까지 보고된 것은 없다. 본 증례는 기존의 그레이브스병에 의한 갑상선중독증 환자에서 심장을 침범한 원발성 유전분증이 발생한 첫 증례로 앞으로 그레이브스병과 원발성 유전분증의 연관성에 대해서 더 많은 연구가 필요하다.

본 증례와 같이 갑상선중독증 환자에서 심기능의 저하가 의심되는 경우에는 반드시 심초음파 등의 검사를 통해 그 원인에 대한 정밀한 검사를 시행해야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

유전분증은 유전분이 여러 장기의 세포 외로 축적되어서 나타나는 질환으로 원인은 원발성, 속발성, 유전적인 원인 등으로 나뉘며 국소적, 또는 전신적으로 체내에 침착되면서 다양한 증상을 나타낸다. 심유전분증은 심장조직에 세포 외로의 유전분 침착에 의한 심근질환으로 정의하며 원발성 유전분증 환자의 50% 정도에서 나타나고 있다. 본 증례는 5년 전 그레이브스병에 의한 갑상선항진증과 동반된 횡문근융해증을 진단받고 본원에서 치료받던 환자로 금번에 그레이브스병의 재발에 의한 갑상선중독증을 진단받고, 호흡곤란에 대해 시행한 심초음파검사서 심유전분증이 의심되어 직장과 표피지방에 대한 조직검사를 시행한 결과 원발성 유전분증을 확진하였다. 처음에는 심부전의 원인이 갑상선 중독증에 의한 것으로 생각하였으나 검사 결과 심유전분증에 의한 것으로 확인된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Glenner GG: Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses. N Engl J Med 302:1283-1292, 1980
- Falk RH: Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation 112;2047-2060, 2005
- Sanchowala V: Light-chain(AL) amyloidosis: diagnosis & treatment. Clin J Am Soc Nephrol 1:1331-1341, 2006
- Hong SB, Kim MS, Lee KW, Kim MR, In HH, Kim KR, Cho YU, Joo YC: Graves' disease associated with Hashimoto's thyroiditis. J Kor Soc Endocrinol 11:182-188, 1996
- Siu SW, Yeung CY, Lau CP, Kung AWC, Tse HF: Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the initial presentation in patients with primary hyperthyroidism. Heart 93:483-487, 2007
- Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. N Engl J Med 344:501-509, 2001
- Klein I, Ojamaa K: Thyrotoxicosis and the heart. Endocrinol Metab Clin North Am 27:51-62, 1998
- Levey GS, Klein I: Catecholamine-thyroid hormone interaction and the cardiovascular manifestation of hyperthyroidism. Am J Med 88:642-646, 1990
- Choudhury RP, MacDermot J: Heart failure in thyrotoxicosis, an approach to management. Br J Clin Pharmacol 46:421-424, 1998
- Hassan W, Al-Sergani H, Mourad W, Tabbaa R: Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis, and management. Tex Heart Inst J 32:178-184, 2005
- van Rijswijk MH, van Heusden CW: The potassium permanganate method. A reliable method for differentiating amyloid AA from other forms of amyloid in routine laboratory practice. Am J Pathol 97:43-58, 1979
- Shenfield GM, Thompson J, Horn DB: Plasma and urinary digoxin in thyroid dysfunction. Eur J Pharmacol 12:437-443, 1977
- Pollak A, Falk RH: Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. Chest 104:618-620, 1993
- de Saedeleer B, Poppe K, Lacor P, de Mey J, Vincken W, BourgainC, Velkeiniers B: Toxic intrathoracic goiter and mediastinal lymphadenopathy: an unusual presentation of systemic primary AL amyloidosis. Acta Clin Belg 58:46-49, 2003
- Ikenoue H, Okamura K, Kuroda T, Sato K, Yoshinari M, Fujishima M: Thyroid amyloidosis with recurrent subacute thyroiditis-like syndrome. J Clin Endocrinol Metab 67:41-45, 1988