

아급성 갑상선염으로 오인된 갑상선 유전분증 1예

이영실 · 문성수 · 김 순¹ · 이종임²

동국대학교 의과대학 경주병원 내분비내과, 영상의학과¹, 병리과²

A Case of Thyroid Amyloidosis Misrecognized as Subacute Thyroiditis

Young Sil Lee, Seong Su Moon, Soon Kim¹, Jong Im Lee²

Departments of Internal Medicine, Diagnostic Radiology¹, and Pathology², Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea

Amyloid deposition in the thyroid is found in about 30-80% of the patients with primary or secondary amyloidosis. In a few patients with amyloidosis, the thyroid is enlarged and so called amyloid goiter occurs. The thyroid function usually remains normal, but occasionally hypothyroidism or thyrotoxicosis occurs in patients with thyroid amyloidosis. We have experienced one case of thyroid amyloidosis due to bronchiectasis and the patient developed painful goiter and transient thyrotoxicosis resembling subacute thyroiditis. Biopsies from the gastric antrum, duodenum, colon, kidney and thyroid were positive for deposition of amyloid. When patients have signs and symptoms of subacute thyroiditis, but they develop an unusual course, then the diagnosis of thyroid amyloidosis should be considered. (*Endocrinol Metab* 25:360-364, 2010)

Key Words: Amyloidosis, Thyroiditis, Subacute

서 론

유전분증(amyloidosis)은 불용성 섬유단백이 여러 조직의 세포 외 에 축적되어 조직의 기능부전을 초래하는 질환으로[1], 원인에 따라 면역글로불린병증과 관련된 원발성, 만성 염증성 질환과 관련된 속 발성, 그리고 각종 체내 기능성 단백질의 변이에 의해 발생하는 유 전성 유전분증으로 분류한다[2,3]. 원발성 또는 속발성 유전분증의 50-80%에서 갑상선이 침범된다는 보고가 있으나, 대부분은 증상이 없으며, 임상적으로 갑상선의 비대를 동반한 유전분 갑상선종(amyloid goiter)으로 나타내는 경우는 드문 것으로 알려져 있다[4,5]. 그 리고 유전분 갑상선종 환자에서 갑상선의 기능은 정상인 경우가 많 지만, 일부에서는 갑상선 기능항진 또는 기능저하를 동반하기도 하 고, 드물게는 아급성 갑상선염과 유사한 증상을 나타내기도 한다[6-8]. 특히 아급성 갑상선염과 유사한 증상을 나타낸 경우는 매우 드 물어, 외국에서 수 예[7-9]와 국내에서는 Yoo 등[6]이 보고한 1예만 이 있는 실정이다.

이에 저자들은 기관지확장증 환자에서 압통을 동반한 갑상선 종 창을 보여 아급성 갑상선염으로 오인한 속발성 갑상선 유전분증 1 예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환자: 60세 여자

주소: 통증을 수반한 전정부 종창

현병력: 10여일 전부터 기침, 가래 등과 함께 전정부에 통증을 수 반한 종창이 생겨 개인 병원에서 치료하였으나 증상의 개선이 없어 본원에 입원하였다.

과거력: 20년 전부터 기관지확장증으로 불규칙적인 진료를 받아 왔고, 10개월 전 기관지확장증에 수반된 폐렴으로 입원한 병력이 있 었다.

가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 내원 시 혈압 100/70 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 21회/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였고, 급성 병색이었다. 갑상 선은 미만성으로 커져 있으면서 양측으로 압통을 동반하고 있었다. 흉부 청진 시 좌측 폐하부에서 흡기 시 수포음이 들렸고, 심음은 규 칙적이었다. 복부에서 특이소견은 없었다.

Received: 28 April 2010, Accepted: 30 May 2010

Corresponding author: Young Sil Lee

Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Seokjang-dong, Gyeongju 780-350, Korea

Tel: +82-54-770-8214, Fax: +82-54-770-8378, E-mail: ysbae28@medimail.co.kr

검사소견: 말초혈액검사에서 백혈구 16,010/mm³ (중성구 79.1%), 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판/365,000 mm³, 적혈구 침강속도(ESR) 92 mm/hr였고, 생화학 검사에서 총단백 6.7 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 혈액 요소 질소 11 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL였다. C-반응성 단백질은 26.2 mg/dL (정상 0-0.5 mg/dL)였다. 갑상선기능검사는 총 T3 1.42 ng/dL (정상 0.63-2.00 ng/dL), 유리 T4 2.14 ng/dL (정상 0.89-1.79 ng/dL), 갑상선자극호르몬 0.03 mIU/L (정상 0.17-4.05 mIU/L), 갑상선자극호르몬수용체항체 4.88 U/L (정상 0-9 U/L), 항갑상선과산화효소항체 2.0 U/mL (정상 < 30 U/mL), 항갑상선글로불린항체 6.9 U/mL (정상 < 30 U/mL)였다. 객담 배양 검사에서 *Pseudomonas aruginosa*가 동정되었다.

방사선 소견: 단순 흉부촬영에서 우측 하엽에 증가된 음영이 관찰되었고, 갑상선 초음파에서는 전체적으로 양측 갑상선이 현저히 커져 있으면서, 증가된 에코도를 보였으나 경계가 분명한 결절은 관찰되지 않았다(Fig. 1). ^{99m}Tc O₄ 갑상선 스캔에서는 전반적인 동위원소 섭취의 감소를 보였고, 냉소는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

갑상선 미세침흡인검사: 여포 세포와 림프구들이 관찰되는 림프구성 갑상선염 소견을 보였다.

임상경과: 기관지확장증에 병발된 세균성 폐렴 및 아급성 갑상선염으로 진단하고 항생제 및 프레드니솔론 30 mg/day를 투여하였다. 20일 후 폐렴 증상의 호전 및 갑상선 압통이 호전되어 퇴원하였으나, 외래 추적하지 않고 지내다 2주 후 다시 양측성 폐렴으로 2차 입원하였다. 당시 압통을 동반한 갑상선 종대의 악화 소견을 보여 항생제 및 프레드니솔론을 다시 투여하였다. 이후 임상 증상의 호전으로 2주 후 퇴원하였고, 환자는 특이 증상을 못 느껴 외래 추적하지 않고 지냈다. 4개월 후 하복부 통증 및 하루 10회 이상의 설사가 발생하여 3차 입원을 하였고, 이후 시행된 상부 위장관 내시경에서 위체부 및 십이지장 상부의 점막에 여러 개의 미란 및 궤양이 관찰되었

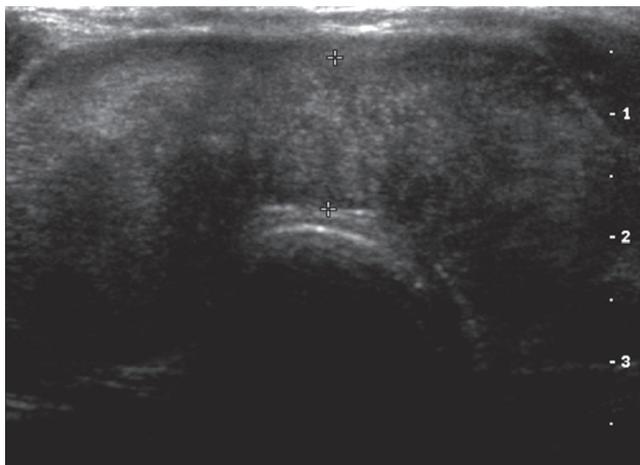


Fig. 1. Transverse sonogram shows marked enlargement of both thyroid gland with high echogenicity and fine homogenous echotexture similar ground glass appearance.

다. 대장 내시경에서도 말단 회장부에 궤양이 관찰되었다. 위, 십이지장 및 회장 말단부 생검상 Hematoxylin-Eosin 염색에서 무세포성 호산성 물질이 관찰되었고, 편광현미경을 이용한 Congo red 염색에서 apple-green 이중굴절성을 보이는 유전분 침착을 관찰하였다. 당시 갑상선 종대는 여전하였으나 압통은 관찰되지 않았다. 당시 소변 검사에서 단백질(-), RBC many/HPF였고, 항핵항체검사(-), 류마티드인자(-), 항 dsDNA 항체 3.00 IU/mL (정상 0-20 IU/mL), 유리 T4 1.05 ng/dL, 갑상선자극호르몬 0.219 mIU/L였다. 혈청단백 전기영동 검사에서 다클론성 감마글로불린증을 보였으며, 소변 단백 전기영동 검사에서는 단백질이 검출되지 않았다. 기관지확장증 환자에서 반복적인 세균성 폐렴에 따른 속발성 유전분증의 발생을 의심하여, 신생검 및 갑상선 생검을 시행하였고, 모두 조직 내 유전분 침착을 관찰할 수 있었다(Figs. 3, 4). 심장초음파에서는 특이소견이 관찰되지 않았다. 환자는 대증적 치료 후 설사 등의 임상증상이 호전되어 외래 추적 관찰 중이다.

고찰

유전분증은 불용성 섬유단백이 세포 외에 침착하는 질환으로 이때 섬유단백은 정상적인 α형 나선형 구조가 β형 주름판으로 잘못 접힘으로써 견고한 선형의 특이한 구조를 띠게 되고, 이는 Congo red 염색에 반응하고, 편광 현미경으로 보았을 때 특징적인 apple-green 이중굴절성을 보이게 된다[10]. 유전분증은 면역글로불린 경

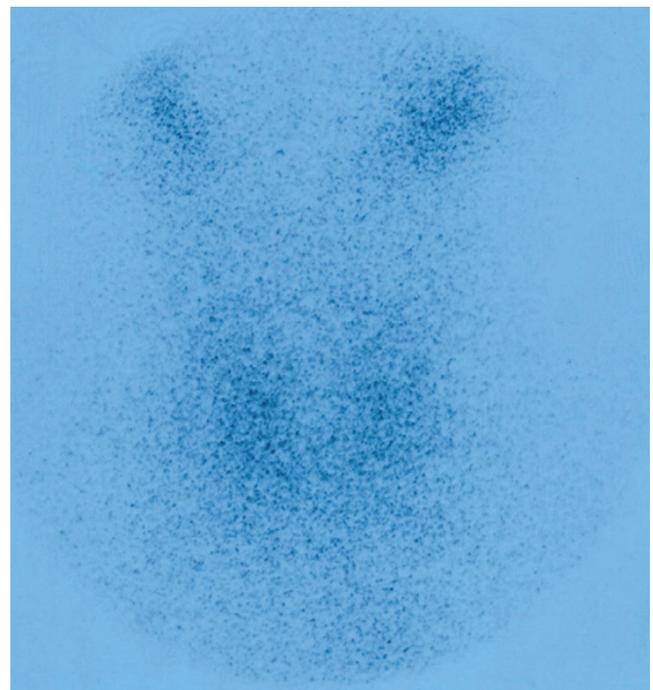


Fig. 2. Thyroid scan with ^{99m}Tc O₄ shows diffuse decreased uptake in an enlarged thyroid gland compared to salivary gland.

쇄(light chain) 질환과 연관된 원발성 유전분증(또는 AL 유전분증), 만성 염증성 질환 및 감염과 연관된 속발성 유전분증(또는 AA 유전분증), 혈청 내 transthyretin(TTR)의 침착을 보이는 유전형 유전분증(ATTR 유전분증), 그리고 β_2 -microglobulin 유전분증 등으로 분류된다[2]. 이 중 속발성 유전분증은 전체 유전분증의 약 40-50%를 차지하며, 원인 질환으로 과거에는 결핵이 많았으나, 최근에는 류마티스관절염, 크론병, 궤양성 대장염 및 사르코이드증 등의 만성 염증성 질환이 주된 원인으로 알려져 있다[8]. 속발성 유전분증에서 세포 외에 침착되는 섬유단백은 급성기 반응물질(acute-phase reactant) 중의 하나인 혈청 아밀로이드 A (serum amyloid A, SAA) 단백질에서 유래하는 것으로 최근 보고되고 있어, 기전은 아직 불명확하나 지속적인 SAA의 과생산이 속발성 유전분증의 발생 원인으로 예측되고 있다[11]. 본 증례에서는 과거에 기관지확장증으로 치료받았

던 병력이 있는 환자에서 반복적인 세균성 폐렴이 SAA를 증가시켰으므로 유전분증이 발생하였을 것으로 추정하고 있다. 터키의 한 보고[12]에 따르면, AA 유전분증으로 인한 신부전으로 혈액 투석을 받는 40명의 환자 중 16명이 기관지확장증의 병력이 있었던 환자로, 기관지확장증 환자에서 반복적인 호흡기 감염을 적극적으로 치료하는 것이 속발성 유전분증 및 이로 인한 신부전의 발생을 감소시키는 데 중요하다고 하였다.

속발성 유전분증은 신장 침범이 가장 흔하고, 그외 위장관, 간 및 자율신경 조직과 드물게 심장 등이 침범될 수 있다[13]. 갑상선의 유전분 침착은 1855년에 von Rokitsansky에 의해 처음으로 보고되었는데, 속발성 유전분증의 80% 이상과 원발성 유전분증의 약 50%에서 갑상선에 유전분 침착을 보인다고 한다. 그러나 임상적으로 미만성의 갑상선 종대를 나타내는 경우는 드문 것으로 알려져 있는데, von Eisenberg가 이를 유전분 갑상선종이라고 명명하였다[4,5,14,15]. 그리고 유전분 갑상선종 환자에서 갑상선 기능의 이상을 보이는 경우는 드물지만, 갑상선 기능항진 또는 기능저하를 동반하는 경우들이 보고되고 있다[14]. 또한 본 증례에서와 같이 통증을 동반한 갑상선 종대와 갑상선 중독증으로 아급성 갑상선염으로 오인된 예도 보고되고 있는데, Ikenoue 등[9]은 이를 아급성 갑상선염양 증후군(sub-acute thyroiditis-like syndrome, STLS)이라 명명하기도 하였다. 한편 Kimura 등[14]은 10명의 유전분 갑상선종 환자에서 9명이 갑상선 기능에 이상을 보였으며, 이 중 5명은 갑상선 기능저하증, 1명은 갑상선 기능항진증, 1명은 아급성 갑상선염양 증후군, 그리고 나머지 2명은 저 T3 증후군으로, 유전분 갑상선종 환자에서 갑상선 기능 이상이 이전 보고와는 달리 흔하므로 갑상선 기능의 추적 관찰이 필요하다고도 하였다. 아급성 갑상선염양 증후군을 보이는 갑상선 유전분증에서 갑상선 종대와 함께 통증을 수반하는 원인은 갑상선이 갑자기 커지면서 갑상선 피막(capsule)이 늘어나 생기는 것으로 추정

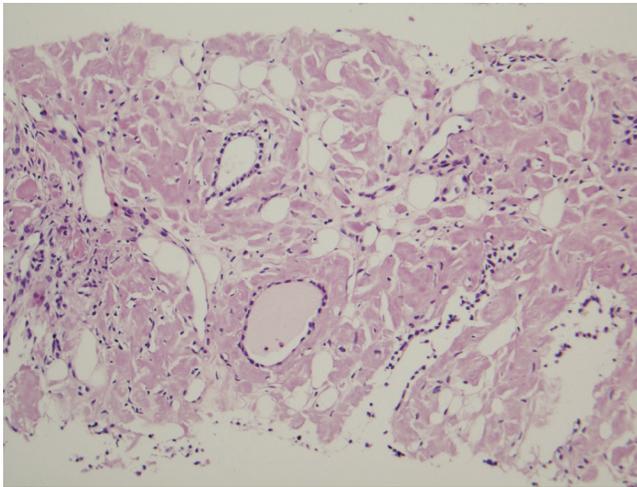


Fig. 3. Fine needle biopsy shows markedly atrophic thyroid follicles and eosinophilic, amorphous material in the interstitium (H&E stain, $\times 200$).

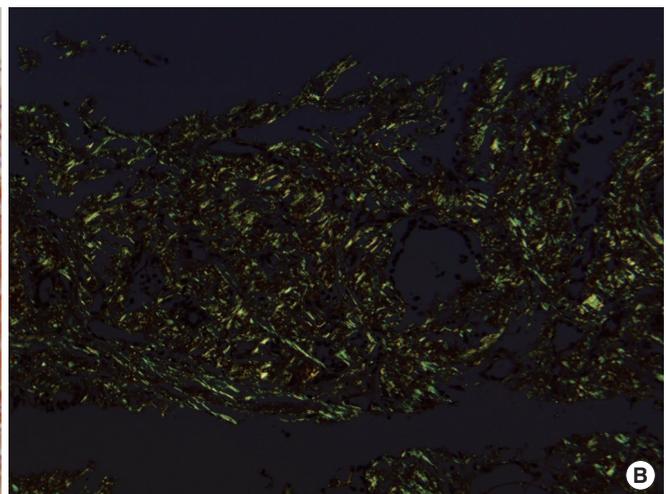
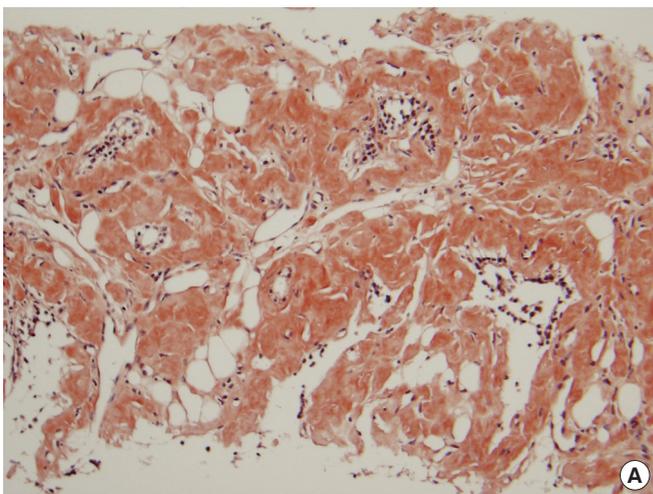


Fig. 4. Congo-red stained sections of the thyroid impart. (A) A red color to deposits under usual light. (B) Apple-green birefringence under polarized light (Congo-red stain, $\times 200$).

하고 있다[1]. 아급성 갑상선염양 증후군으로 최근까지 보고된 예들은 대부분 본 증례에서와 같이 아급성 갑상선염으로 진단 후 스테로이드 치료를 하였으나 대개 증상이 재발하였던 경우로서, 아급성 갑상선염이 비전형적인 임상경과를 보일 때는 갑상선 유전분증을 감별할 필요가 있으리라 생각된다. 그리고 만성 염증성 질환이 있으면서 갑상선이 급속히 커지는 경우에도 갑상선 유전분증을 의심해야 하는데, 이때에는 악성 종양의 발생을 반드시 감별해야 한다[1]. 특히 갑상선의 유전분 침착은 유전분증 이외에도 갑상선 수질암에서 관찰될 수 있으므로 진단 시 주의할 필요가 있다[16].

유전분 갑상선종 환자에서 갑상선 초음파 소견은 본 증례에서와 같이 갑상선의 한 엽 또는 양 엽이 커져 있으면서, 지방 침착에 의해 에코도가 증가되어 있고, 매우 미세하게 균질한 에코도를 보인다고 한다[17]. 확진은 갑상선의 조직 생검이나 미세침 흡인세포검사를 통한 유전분 침착을 확인하는 것인데, 이때 Congo red, thioflavin T, crystal violet 염색 등이 이용된다. 이 중 Congo red 염색이 가장 흔하게 이용되며, 편광현미경 하에서 apple-green 이중굴절성을 보이는 것이 매우 특징적인 소견이다. 면역조직화학검사는 AA 유전분증과 다른 형의 유전분증을 감별하는 데 도움을 줄 수 있다[5]. Ozdemir 등[8]은 38명의 유전분 갑상선종 환자 중 36명(92%)에서 갑상선 미세침 흡인세포검사로 유전분증을 진단할 수 있어, 세포검사가 매우 유용하다고 보고하였다. 그러나 본 증례에서는 첫 입원 당시 시행된 갑상선 미세침 흡인세포검사에서는 특이 소견을 관찰하지 못하였고, 3차 입원 시 위장관 유전분증이 진단된 후 시행된 갑상선 중심 생검을 통해서 유전분의 침착을 확인할 수 있었다. 이는 아마도 첫 입원 당시에는 갑상선의 유전분 침착이 적어 세포검사에서 확인되지 않았을 가능성과, 임상적으로 아급성 갑상선염이 의심되는 상황에서 시행되어 유전분 침착 소견을 놓쳤을 가능성도 있을 것으로 생각된다.

속발성 유전분증의 치료는 기저 염증 질환의 조절을 통한 SAA를 감소시키는 것이 중요하다. 즉 결핵, 나병, 골수염 또는 기관지확장증 등의 만성 감염성 질환에서는 항균제 치료, 염증성 관절염 및 척추관절병증 등에서는 chlorambucil과 tumor necrosis factor α (TNF- α) 투여, 그리고 familial Mediterranean fever에서는 colchicine 투여가 효과적인 것으로 알려져 있다[5]. 최근에는 유전분 섬유단백의 불안정화를 통해 조직 내 침착을 억제하는 화합물인 eprodisate가 AA형 유전분증에 의한 신장질환자에서 신장 기능의 감소를 지연시키는 것으로 보고하고 있다[18,19]. 갑상선 유전분증에서도 기저 질환을 치료함으로써 SAA를 줄이는 것이 무엇보다도 중요하며, 국소적인 압박증상이 있을 때는 외과적인 절제를 함으로써 증상을 완화시킬 수 있다[4]. 본 증례에서는 경부의 국소적 압박증상이 심하지 않아 갑상선 절제술은 시행하지 않았으며, 기관지 확장증에 따른 호흡기 감염 관리를 통해 유전분 침착의 자극을 최소화하며 경과 관찰 중에 있다.

요 약

저자들은 기관지확장증 환자에서 반복적인 세균성 폐렴과 함께 압통을 동반한 갑상선 종창을 보여 아급성 갑상선염으로 오인한 속발성 갑상선 유전분증 1예를 경험하였으며, 국내에서는 매우 드문 사례로 생각되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583-596, 2003
- Hirschfield GM: Amyloidosis: a clinico-patho-physiological synopsis. *Semin Cell Dev Biol* 15:39-44, 2004
- Han ST, Kim MS, Yu JM, Yea CJ, Byun JW, Han BG, Choi SO: Secondary amyloidosis in patient with spinal cord injury: renal and thyroid amyloidosis. *Korean J Nephrol* 25:109-113, 2006
- Park CK, Yang YC, Lee CH, Jeong JR, Kim DH, Suh JH, Park JH, Kim YI: A case of secondary amyloid goiter with hypothyroidism. *J Korean Soc Endocrinol* 14:752-756, 1999
- Yildiz L, Kefeli M, Kose B, Baris S: Amyloid goiter: two cases and a review of the literature. *Ann Saudi Med* 29:138-141, 2009
- Yoo YK, Yoon SN, Sohn CI, Kim JH, Kim IS, Ahn YH, Kim MH: Thyroid amyloidosis with subacute thyroiditis-like syndrome. *Korean J Med* 47:574-582, 1994
- Nagai Y, Ohta M, Yokoyama H, Takamura T, Kobayashi KI: Amyloid goiter presented as a subacute thyroiditis-like symptom in a patient with hypersensitivity vasculitis. *Endocr J* 45:421-425, 1998
- Ozdemir BH, Uyar P, Ozdemir FN: Diagnosing amyloid goitre with thyroid aspiration biopsy. *Cytopathology* 17:262-266, 2006
- 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
- Sipe JD, Cohen AS: Review: history of the amyloid fibril. *J Struct Biol* 130:88-98, 2000
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN: Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 356:2361-2371, 2007
- Akçay S, Akman B, Ozdemir H, Eyüboğlu FO, Karacan O, Ozdemir N: Bronchiectasis-related amyloidosis as a cause of chronic renal failure. *Ren Fail* 24:815-823, 2002
- Gertz MA, Kyle RA: Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 70:246-256, 1991
- Kimura H, Yamashita S, Ashizawa K, Yokoyama N, Nagataki S: Thyroid dysfunction in patients with amyloid goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46:769-774, 1997
- Park KY, Park KL, Han SY, Cho SR, Lee K, Kang YW, Park SB, Kim HC, Kim SP, Kwon KY: Amyloid goiter. *J Korean Endocr Soc* 10:125-130, 1995
- Cohan P, Hirschowitz S, Rao JY, Tanavoli S, Van Herle AJ: Amyloid goiter in a case of systemic amyloidosis secondary to ankylosing spondylitis. *J Endocrinol Invest* 23:762-764, 2000
- el-Reshaid K, al-Tamami M, Johny KV, Madda JP, Hakim A: Amyloidosis

- of the thyroid gland: role of ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 22:239-244, 1994
18. Rajkumar SV, Gertz MA: Advances in the treatment of amyloidosis. *N Engl J Med* 356:2413-2415, 2007
19. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, Livneh A, Lesnyak O, Puéchal X, Lachmann HJ, Obici L, Balshaw R, Garceau D, Hauck W, Skinner M; Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group: Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 356:2349-2360, 2007