

CASE REPORT

전격성 심부전을 동반한 원발성 위장관 아밀로이드증 1예

홍성훈, 장영운, 변종규, 김민제, 채정민, 박선희, 오치혁, 박용구¹

경희대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹

A Case of Primary Gastric Amyloidosis with Fulminant Heart Failure

Seonghun Hong, Young-Woon Chang, Jong Kyu Byun, Min Je Kim, Jung Min Chae, Sun Hee Park, Chi Hyuk Oh, and Yong-Koo Park¹

Departments of Internal Medicine and Pathology¹, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

A 53-year-old woman was admitted with epigastric discomfort and weakness. Laboratory examination at admission showed mild anemia and proteinuria. Esophagogastroduodenoscopy revealed marked mucosal atrophy, diffuse nodularity and granular appearance with mucosal friability. Biopsy was performed on the antrum and body of the stomach. On the next day, the patient began to complain of severe dyspnea, and hypoxia was present on pulse oximetry. Therefore, emergency echocardiography was conducted and it showed restrictive cardiomyopathy along with thrombus in the left atrium. With time, heart failure was aggravated despite intensive management. The result of gastric biopsy revealed amyloid deposits which stained positively with Congo red. On immunohistochemistry study, kappa and lambda chain were present. In addition, kappa chain was significantly elevated in urine and serum on electrophoresis. Although the patient was finally diagnosed as having primary gastric amyloidosis with restrictive cardiomyopathy, her general condition rapidly deteriorated and died at 12th hospital day. When obscure gastric lesion is encountered, performing gastric biopsy is strongly recommended since it be primary gastric amyloidosis. Herein, we present an unusual case of primary gastric amyloidosis. (Korean J Gastroenterol 2015;66:227-230)

Key Words: Amyloidosis; Stomach; Heart failure

서 론

원발성 아밀로이드증은 면역 글로불린 경쇄(light chain)의 단백질이 침착되는 질환으로 소변과 혈청에서 단클론성 단백질이 검출되는 형질세포질환이다.¹ 이 질환의 임상표현은 단백질이 어느 장기에 주로 침착되느냐에 따라 결정되는데 환자의 60% 이상에서 심장과 신장이 침범되어 제한성 심근증과 신증후군을 유발하며 간과 근육, 허, 피부 등도 자주 침범되는 장기이다.² 위장관 침범은 약 8% 정도로 비교적 드물지만 식도, 위, 소장, 대장 등 모든 위장관에 단백질이 침착될 수 있다.³ 위장관의 원발성 아밀로이드증은 위장관의 대량출혈, 혈변, 설사, 위장관 폐색, 체중감소, 속쓰림 등 다양한 증상을

유발한 증례들이 보고되었다.⁴⁻⁶ 이에 저자들은 비특이적인 상복부 불편감으로 내원한 환자에서 위장관과 심장을 동시에 침범한 원발성 아밀로이드증을 진단하였고 환자는 급격히 진행된 심부전으로 사망한 증례를 경험하였기에 보고한다.

증 례

53세 여자가 1개월 전부터 시작된 상복부 불편감으로 내원하였다. 환자는 타 병원에서 위궤양이 의심된다 하여 약물치료를 받았으나 호전되지 않았으며, 상복부 불편감과 함께 전신 쇠약감을 호소하였다. 혈압과 당뇨병으로 복약 중이었으며 다른 질병의 병력은 없었다. 가족력에서도 특이사항은 없었다.

Received March 26, 2015. Revised April 30, 2015. Accepted May 15, 2015.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 장영운, 02447, 서울시 동대문구 경희대로 23, 경희대학교병원 소화기내과

Correspondence to: Young-Woon Chang, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University School of Medicine, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea. Tel: +82-2-958-8200, Fax: +82-2-968-1848, E-mail: cywgi@chol.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

내원 당시 환자는 만성 병색을 보였고 혈압은 120/82 mmHg, 맥박수는 73회/분, 체온 36.7°C였다. 복부 진찰에서 상복부의 가벼운 압통이 관찰되었으나 반발통은 없었고, 간이나 비장의 종대 소견은 보이지 않았다. 말초혈액검사에서 백혈구 7,240/mm³, 혈색소 11.1 g/dL, 적혈구 용적률 33.7%, 혈소판 205,000/mm³로 빈혈 소견을 확인하였다. 생화학검사에서 간기능과 신장기능은 모두 정상이었으나 CRP가 0.42 mg/dL로 약간 상승하였고 요산이 12.6 mg/dL, 유산탈수소 효소와 크레아틴인산효소가 763/259 IU/L로 상승된 소견을 보이고 있었다. 소변에서 요단백이 +2로 검출되었다.

상부위장관 내시경검사에서 전체적으로 위점막이 심하게 위축되어 있었으며 다발성의 결절과 과립상 변화도 관찰되어 전정부와 위체부에서 조직검사를 시행하였다. 또한 조금만 송기를 하여도 위 점막이 쉽게 파손되어 출혈되는 점막취약성이 관찰되었다(Fig. 1). 이에 전정부와 위체부에서 조직검사를 시행하였다.

입원 2일째 환자의 산소포화도가 85% 이하로 저하되어 5

시간 이상의 산소요법을 시행하였으며 이후 호흡곤란과 산소 포화도 저하가 호전과 악화를 반복하는 양상을 보였다.

호흡곤란의 원인감별을 위해 시행한 흉부 CT에서 흉막삼출액을 동반한 폐부종 소견과 좌심방에 혈전이 관찰되었다(Fig. 2). 심장초음파(Fig. 3)에서는 2.4×1.4 cm의 혈전이 좌심방에서 관찰되었으며 좌우심방이 모두 확장되어 있었다. 좌심실은 확장되지 않고 중격은 심하게 비후되었으며 심근이 과립상으로 반짝거리는 모습이 관찰되었다. 좌심실 벽운동의 전반적인 저하 소견이 보였고 심박출량은 25%로 수축기능이 매우 저하되었으며, doppler early diastolic mitral annular velocity (E/E')는 33으로 상승되어 이완기능의 저하도 보이는 제한성 심근증의 소견이 관찰되었다. Pro-brain natriuretic peptide (BNP)는 17,472 pg/mL로 상승되었다. 확진을 위해 시행한 심장 MRI (Fig. 4)에서는 지연조영증강 영상에서 비정상적인 심내막하 조영증강이 심실벽에 전반적으로 나타나서 심장 아밀로이드증에 합당하였다. 복부 CT에서는 간을 제외한 이외에는 특이 소견이 없었다.

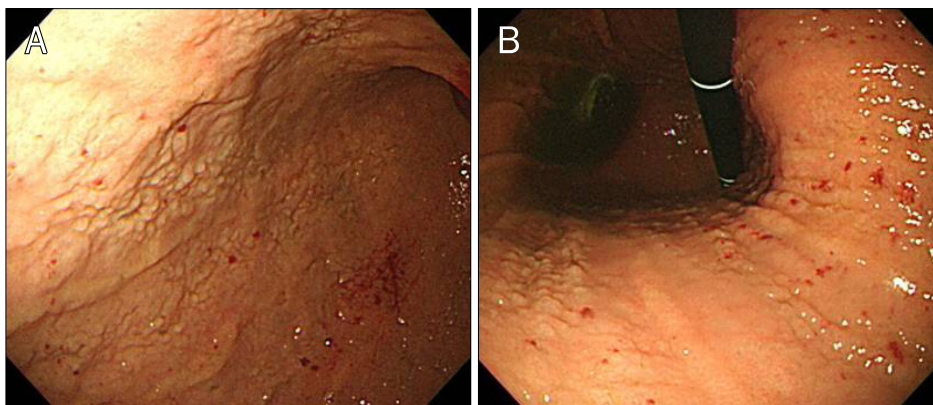


Fig. 1. Endoscopic findings of the stomach. (A) On greater curvature and (B) lesser curvature of the stomach, marked mucosal atrophy and diffuse granular surface appearances are noted along with mucosal friability.

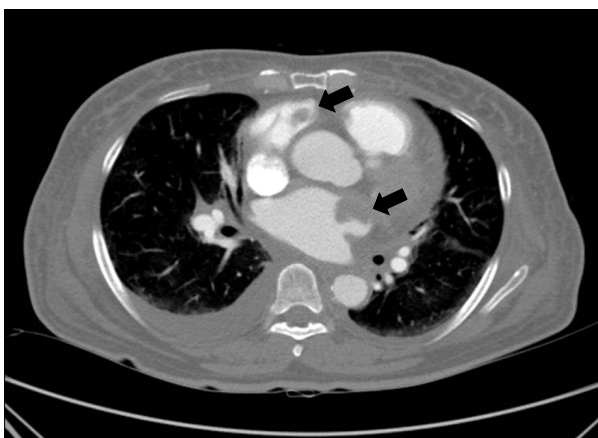


Fig. 2. CT scan of the thorax. Two thrombi are present in the right atrium and left atrium appendage (arrows). Pleural effusion is also observed.

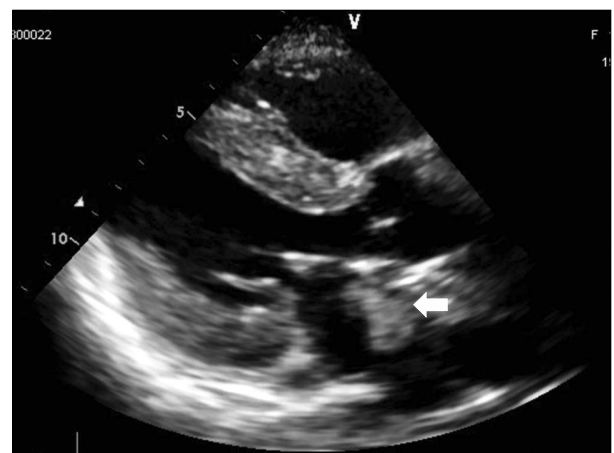


Fig. 3. Echocardiography. Significant hypertrophy and bright twinkling echogenicity are observed. A thrombus is also noted in the left atrium (arrow).

상부위장관 내시경검사의 조직 소견(Fig. 5)은 위체부에서 Congo red 염색 결과 고유층에 분홍색의 무형질 아밀로이드가 침착되어 있었으며 편광현미경검사로 이중굴절이 확인되었다. 또한 면역형광염색에서 kappa light chain과 lambda light chain이 모두 나타났다. 혈액과 소변의 단백질 전기영동검사에서도 kappa light chain이 상승되어 있었다.

심부전과 심장혈전에 대한 치료를 위해 안지오텐신 수용체 길항제와 이뇨제, 그리고 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin) 제제인 enoxaparin 투여를 시작하였고, 상태가 안정이 되면 골수검사를 시행하여 결과에 따라 조혈모세포이식 또는 alkylating agents인 melphalan과 dexamethasone 치료를 계획하였다. 환자의 증상은 다소 호전되었으나 심장초음파의 추적검사에서 심장 내 혈전 및 심각한 제한성 심근증은 전혀 변화가 없었다. 입원 12일째, 환자는 급격한 혈압저하와 호흡곤란을 동반한 심인성 쇼크로 사망하였다.

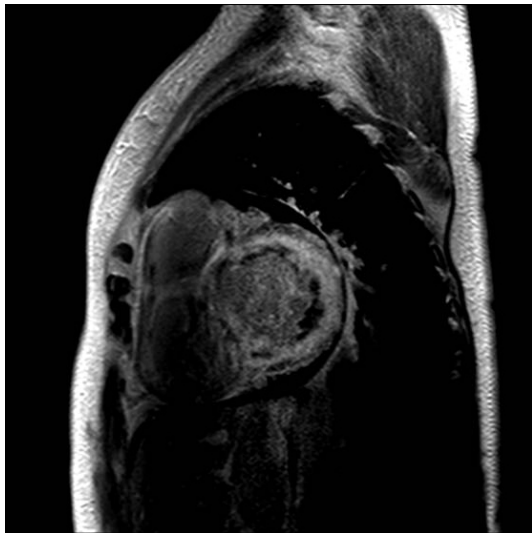


Fig. 4. Cardiac MRI. On delayed enhanced image, abnormal global subendocardial enhancement is shown.

고 찰

원발성 아밀로이드증은 정확한 유병률이 아직 밝혀지지 않은 드문 질환으로 60대에 가장 많이 발생하고 남성에서 흔하다.² 이 질환은 명확한 원인 없이 심장, 신장, 신경, 근육 및 피부에 아밀로이드가 침범하는 경우를 말하며 이와 달리 류마티스 관절염, 결핵, 염증성 장질환 등 전신질환에 동반되어 나타나는 경우에는 속발성 아밀로이드증이라고 한다. 위장관의 원발성 아밀로이드증은 더욱 드문데, 769명의 원발성 아밀로이드증 환자를 조사한 연구에서 위장관의 원발성 아밀로이드증이 조직검사에서 발견되는 경우가 8% 정도이며 위장관 증상을 보이는 경우는 1% 정도로 드물었다.³ 이때 보이는 증상으로는 설사, 소화불량, 구역감, 구토, 식욕감소, 토혈, 상복부 통증, 체중감소 등으로 비특이적이다. 상부위장관 내시경 소견은 매우 다양하고 비특이적으로 점막 주름의 비후와 점막 취약성 증가, 위축성 변화, 다발성 미란, 궤양, 부종과 미세 과립상 병변, 발적성 점막, 점막하 종양 같은 병변, 편평 융기성 병변 등이 나타날 수 있는데,⁷ 발적, 미란, 그리고 결절성 변화가 비교적 흔하였다.⁸ 위장관에 국소적으로 침범한 아밀로이드증도 있으므로 국소적 변화를 보이는 경우라도 감별 진단에 반드시 아밀로이드증이 고려되어야 한다.⁹ 또한 육안적 변화를 보인 병변에서 조직검사를 시행하였을 때 아밀로이드 침착이 관찰되는 빈도는 십이지장에서 100%에 가깝게 가장 높고, 위에서는 95%, 대장에서는 91%, 그리고 식도에서는 72%에서 침착이 관찰되었다는 보고가 있다. 특히 융기성 병변과 미세 과립상 병변은 아밀로이드의 침착 정도와 상관성이 높다.⁷ 이번 증례에서는 위에서 육안적인 변화가 관찰되었고 조직검사에서 침착을 확인하였다. 아밀로이드증의 경우 점막 하층에 많이 침착하며 점막하층이 포함된 조직검사는 어렵기 때문에 deep biopsy를 시행해야 한다. 이번 증례의 경우 표준 조직 검사(diameter 4.8 mm)로 검사를 시행하였으며 위 점막의 atrophy가 심하였기에 점막하 조직을 얻을 수 있어 진단이 가능하였다.

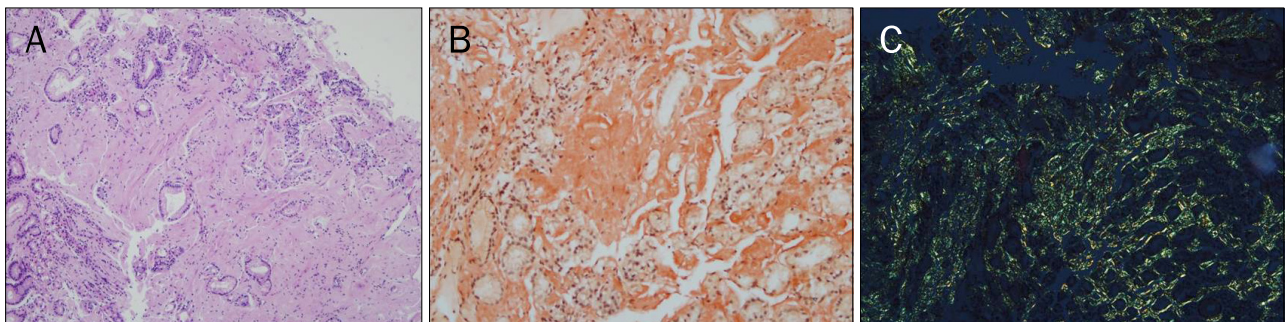


Fig. 5. Microscopic findings. (A) Profound eosinophilic masses are noted in lamina propria (H&E, $\times 100$). (B) Congo-red stain reveals pink red deposits ($\times 200$). (C) The yellow-green birefringence of the deposits is observed by polarizing microscope ($\times 200$).

원발성 아밀로이드증은 50%에서 심장을 침범하며 이때 중간생존기간은 진단 후 5개월이다. 제한성 심근증을 일으켜 수축기능과 이완기능이 모두 저하되며 전도장애로 부정맥을 일으키고 심낭삼출, 실신이 발생하기도 한다.¹⁰ 또한 심부전 및 심장 혈전이 흔하게 관찰되며 호흡곤란, 부종, 흉통, 실신 등의 증상을 나타낸다. 이번 증례는 전격성 심부전이 초래되어 사망한 나쁜 예후의 경우로 원발성 아밀로이드증이 진단되었을 경우 혈전증에 대한 조기 선별검사 및 초기 항응고제 투여가 사망률 감소에 도움이 될 수 있다.¹¹

원발성 아밀로이드증은 형질세포질환으로서 근본치료는 조혈모세포 이식을 통하여 이루어질 수 있다. 그러나 70세 이하의 연령, the New York Heart Association (NYHA) Functional Classification II 이하의 심부전, pro-BNP < 5,000 ng/L, ECOG < 2, 산소요법을 하지 않은 경우 등 까다로운 기준이 있어 제한적으로 시행되고 있다.¹² 이에 대한 대안으로 melphalan과 dexamethasone 병합요법이 조혈모세포 이식을 대신하는 표준요법으로 자리하고 있으나 심장을 침범한 경우에는 효과가 낮았으며 특히 심근효소인 트로포닌과 pro-BNP가 상승된 경우에는 더욱 예후가 좋지 않았다.¹³ 이외 bortezomib, cyclophosphamide 등이 치료에 시도되고 있으나 아직 팔목할 만한 성과는 보여주지 못했다.¹⁴ 이번 증례에서는 급격히 진행된 심부전과 심장 내 혈전에 대한 집중치료로 상태가 호전되면 조혈모세포 이식을 고려하였으나, 급격한 심부전의 진행으로 사망하여 시행하지 못하였다. 이 환자는 급속히 심부전이 진행되어 사망한 경우로, 상부위장관 내시경검사 시 적절한 위생검을 하지 않았다면 확진없이 사망할 가능성이 높은 경우였다. 따라서 이 증례처럼 위병변이 모호한 경우에는 반드시 위생검이 필수적이라고 생각한다.

저자들은 수개월 지속된 상복부 불편감으로 내원한 환자로부터 위와 심장을 동시에 침범한 원발성 아밀로이드증을 진단하였으며 환자가 전격성 심부전으로 사망에 이른 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

REFERENCES

1. Merlini G, Comenzo RL, Seldin DC, Wechalekar A, Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis. *Expert Rev Hematol* 2014;7:143-156.
2. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-59.
3. Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, Wolfe JT 3rd, Kurtin PJ, Oldenburg WA. Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1993;68:763-767.
4. Kim YJ, Kim HS, Park SY, et al. Intestinal amyloidosis with intractable diarrhea and intestinal pseudo-obstruction. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:172-176.
5. Kwon YH, Kim JY, Kim JH, et al. A case of primary colon amyloidosis presenting as hematochezia. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:44-47.
6. Park SW, Lee HW, Cho EJ. Systemic amyloidosis manifested by gastric outlet obstruction. *Clin Endosc* 2013;46:579-581.
7. Tada S, Iida M, Iwashita A, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc* 1990;36:10-14.
8. Said SM, Grogg KL, Smyrk TC. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution. *Hum Pathol* 2015;46:491-498.
9. Lee YN, Hong SJ, Kim HK. Localized gastric amyloidosis. *Korean J Gastroenterol* 2011;58:117-120.
10. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart* 2011;97:75-84.
11. Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation* 2007;116:2420-2426.
12. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia* 2012;26:2317-2325.
13. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach. *Haematologica* 2014;99:743-750.
14. Mikhael JR, Schuster SR, Jimenez-Zepeda VH, et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis. *Blood* 2012;119:4391-4394.