Journal of Rheumatic Diseases
Vol. 21, No. 3, June, 2014
http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2014.21.3.151

□ Case Report □

Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance가 동반된 강직성 척추염 환자에서 발생한 AA형 및 AL형 심아밀로이드증

김우현[1] · 김선아[1] · 윤경진[1] · 나수진[1] · 현지인[1] · 정정임[2] · 곽승기[1] · 박성환[1]

가톨릭대학교 서울성모병원 류마티스내과[1], 영상의학과[2]

Coexistence of AA and AL Cardiac Amyloidosis in a Patient with Ankylosing Spondylitis Accompanying Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

Woohyeon Kim[1], Seon A Kim[1], Kyung Jin Yun[1], Soo Jin Na[1], Ji In Hyun[1], Jung Im Jung[2], Seung-Ki Kwok[1], Sung-Hwan Park[1]

Division of Rheumatology, Departments of Internal Medicine[1], Radiology[2], Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Amyloidosis is a clinical disorder caused by extracellular deposition of proteinaceous insoluble fibrils in various tissues, resulting in organ compromise. Amyloid L (AL) amyloidosis is the most common type of systemic amyloidosis, which occurs in association with multiple myeloma or monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). Secondary amyloid A (AA) amyloidosis is a complication of chronic inflammatory conditions, such as rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis. We report a case of a 49-year-old manwith a 11-year history of ankylosing spondylitis, who was recently diagnosed with MGUS presented with cardiac amyloidosis of both the AA and AL types. We report this case along with a review of relevant literature.

Key Words. **Cardiac amyloidosis, Ankylosing spondylitis, Monoclonal gammopathy of undetermined significance**

서 론

아밀로이드증은 불용성의 섬유단백이 여러 장기의 세포 외에 침착하여 침범된 장기의 비대와 기능장애를 초래하는 질환으로 섬유단백의 종류에 따라 분류되며 침범된 장기의 조직검사로 진단할 수 있다 (1,2). 전신성 아밀로이드증과 관련된 두 가지 중요한 섬유단백은 amyloid A (AA), amyloid L (AL) 단백이다. AL 단백은 특발성 또는 골수종과 연관된 아밀로이드증에서 보이며, AA 단백은 만성적 염증 및 감염상황과 관련된 이차성 AA형 아밀로이드증과 연관이 있다 (2).

전신성 아밀로이드증 중에서 AL형 아밀로이드증이 가장 흔한 형태이며, 이 중 50%가 심장 증상을 보이고, 25%는 울혈성 심부전을 보인다 (3).

AA형 아밀로이드증의 가장 흔한 원인은 류마티스관절염이며, 강직성 척추염에 의한 것은 5%를 차지한다 (1). AA형 아밀로이드증에서 주로 침범되는 장기는 신장이며, 심장은 10% 이하에서 침범을 받는다 (1,2).

특히 강직성 척추염 환자에서 조직검사로 진단된 AA형

＜Received : May 20, 2013, Revised : June 23, 2013, Accepted : July 1, 2013＞
Corresponding to : Seung-Ki Kwok, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505, Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-040, Korea. E-mail : seungki73@catholic.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718
Copyright ⓒ 2014 by The Korean College of Rheumatology
This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commerical use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

심아밀로이드증은 드물며, AA형 및 AL형 아밀로이드증이 함께 동반된 심아밀로이드증의 보고는 없었다. 이에 저자 등은 강직성 척추염에 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)가 동반된 환자에서 심장 조직검사를 통하여 확진 된 AA형 및 AL형 심아밀로이드증의 동시 발생을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 49세 남자

주 소: 운동성 호흡곤란

현병력: 타 병원에서 강직성 척추염으로 치료 중이던 환자는 수개월 전부터 심해지는 운동성 호흡곤란으로 이에 대한 검사 및 치료 위해 내원하였다. 내원 시 New York Heart Association (NYHA) class 2의 호흡곤란을 보였고. 요통은 예전에 비하여 호전되었다고 했으며, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)는 1.03으로 측정되었다.

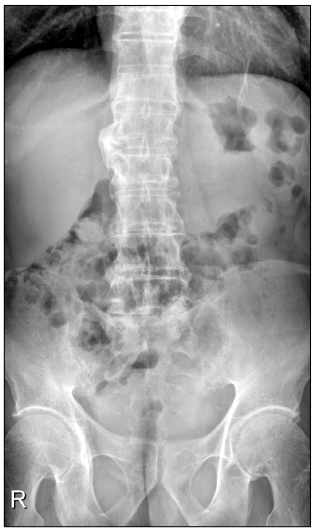

Figure 1. Lumbar radiography shows squaring of the body with the syndesmophyte along the disc margin of the lumbar spine. Facet anklyosis of the lower lumbar spine.

과거력: 내원 10년 전(2001년) 강직성 척추염을 진단 받았고, 3년 전(2008년) 호흡곤란으로 타 병원에서 시행한 심초음파에서 심아밀로이드증으로 인한 제한심근병증이 의심되었다. 당시 심장 조직검사는 시행하지 않았고, 십이지장과 대장 조직검사 및 후 경부 피부펀치 생검을 시행하여 AA형 아밀로이드증을 진단받아 methotrexate 10 mg/주, leflunomide 20 mg/일, TNF-알파 억제제인 etanercept 50 mg/주 투여를 시작하였다. 심부전 증상에 대해서는 대증적 치료 및 이뇨제, 안지오텐신II 수용체 차단제를 투여 하면서 호전 되었다. 고혈압, 당뇨, 간염 및 결핵 병력은 없었고 다른 만성 감염성 질환 및 수술적 치료를 받은 적도 없었다.

가족력: 특이소견 없음.

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 124/78 mmHg, 맥박수 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6°C였고 키는 166 cm, 몸무게 60 kg였으며 의식은 명료하였다. 결막은 창백하지 않았고 공막의 황달은 없었다. 후경부에 경도의 반구진발진이 관찰되었으나 경부 촉진상 만져지는 림프절은 없었고, 흉부 청진상 특이소견은 없었다. 복부 검사상 장 운동음은 정상이었고, 간과 비장은 촉지 되지 않았으며, 사지 부종은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 4,890/mm^3 (다형백혈구 50.8%, 림프구 38.4%, 단핵구 10.6%), 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 156,000/mm^3이었고, 적혈구 침강속도는 52 mm/hr

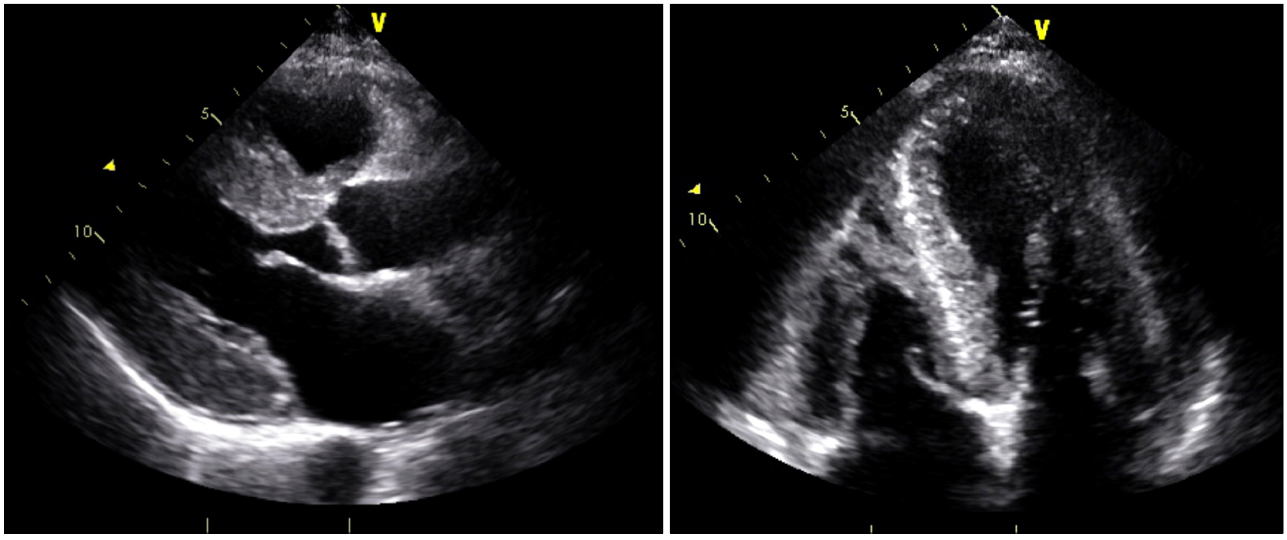

Figure 2. Echocardiography demonstrated a ground glass opacity pattern of the myocardium and increased wall thickness (septal thickness, 15.9 mm; posterior wall thickness, 14.4 mm).

로 상승되어 있었으며 C반응 단백은 0.40 mg/dL로 정상범위였다. 혈청 생화학검사에서 혈액요소질소 12.8 mg/dL, 크레아티닌 0.81 mg/dL, AST/ALT 43/48 IU/L, 칼슘 8.8 mg/dL, 인 2.9 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 3.5 mEq/L로 정상범위였다. 류마티스 인자와 항핵항체는 음성이었고, HLA-B27은 양성이었으며, 요화학 검사상 혈뇨나 단백뇨는 없었다. 혈청 총 단백 6.6 g/dL, 알부민 2.51 g/dL, A/G ratio 0.62로 감소되어 있었고, 혈청단백 전기영동에서 M-peak (fraction 20.4%, 1.34 g/dL)가 관찰 되었으며, 혈청면역단백 전기영동검사에서 IgG Lambda light chain 에 대해 비정상적인 침강이 있었다. 골수 검사상 3%의 형질세포를 동반한 저 세포성 골수소견을 보였으며 조혈세포의 성숙도 및 수는 정상이었다.

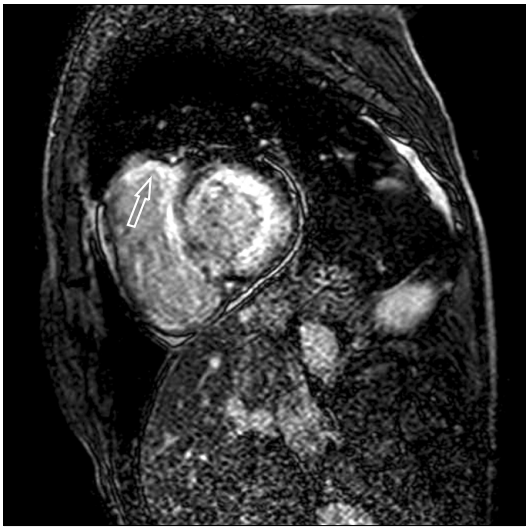

Figure 3. Midventricular short-axis LGE-CMR image shows global subendocardial LGE of the left ventricle and patchy transmural enhancement of right ventricle (arrow). LGE: late gadolinium enhancement, CMR: cardiac magnetic resonance.

방사선 및 심초음파 소견: 요추 X-선에서 천장관절에서 골유합을 보이고, 요추에서는 syndesmophyte를 형성하여 전형적인 강직성 척추염의 병변을 보였다(Figure 1).

심초음파 상에서는 중등도의 좌심실 비대(심실사이중격/좌심실후벽=15.9/14.4 mm)와 경도의 우심실 비대(자유벽=7 mm)를 보였고, 양측 심실의 심근이 젖빛유리모양(ground-glass appearance)을 보였다(Figure 2). 좌심실 수축기능은 정상이었으며(좌심실 박분출율, 59%), 이완 기능은 좌심실 충만 양상이 가정상화 소견을 보여 이완기 기능장애 grade II의 침윤성 심근병증을 의심할 수 있었다.

심장 자기공명영상에서는 양심실의 미만성 비후와 심근벽의 제한된 운동성이 관찰 되었고, 조영제 주입 후에는 양측의 두꺼워진 심근에 미만성의 심내막하 반점형 조영증강이 보였다(Figure 3). 이런 소견들은 심아밀로이드증과 부합하는 소견이었다.

병리학적 소견: 금번 입원시 시행한 구불창자 조직검사에서는 Congo-Red 염색 양성 및 과망간산 칼륨 처리 음성소견을 보여 AA형 아밀로이드증에 부합하는 소견을 보였다. 심장 조직검사에서는 H&E 염색에서 부정형의 호산성 물질이 침착되어 있었고, 이러한 침착물의 Congo-Red 염색 후, 편광현미경으로 관찰하였을 때 녹황색(apple-green color)의 복굴절(birefringence)을 나타내었다. 면역조직화학염색에서는 AA 단백(Figure 4A)뿐만 아니라, 람다경쇄(Figure 4B)에 대해서도 양성반응을 보여 AA형 아밀로이드증과 AL형 아밀로이드증이 함께 동반된 심아밀로이드증 이라는 것을 확인 할 수 있었다. 전자현미경 에서도 아밀로이드증에 부합하는 얇은 섬유와 함께 부정형 물질의 침착이 관찰되었다(Figure 5).

치료 및 임상경과: 내원 10년 전 강직성 척추염을 진단 받

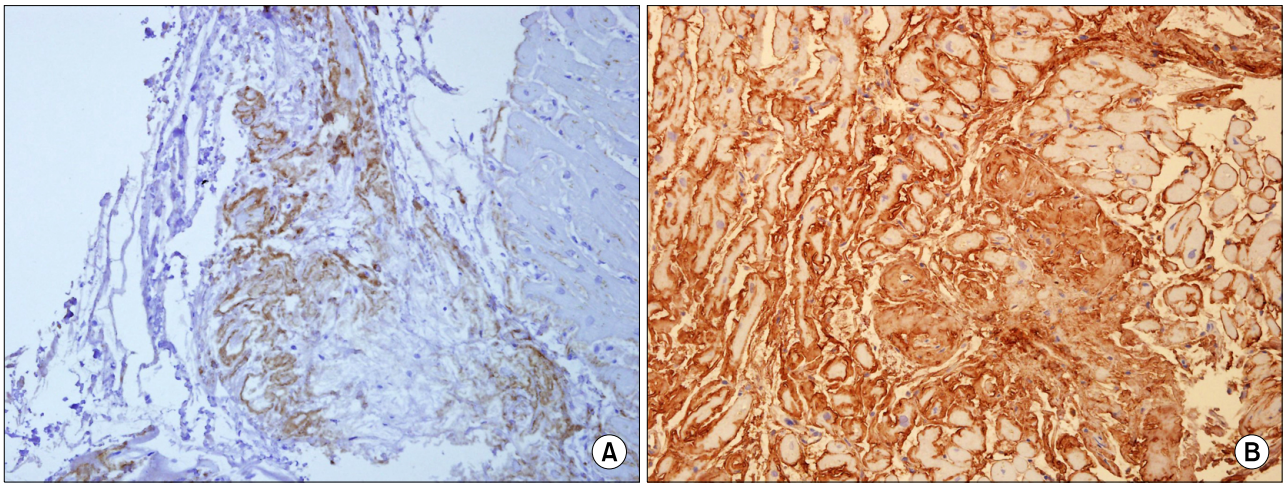

Figure 4. Immunohistochemical staining of the heart biopsy showing amyloid A (AA) amyloidosis with amyloid L (AL) amylodosis. (A) AA protein (×200). (B) Lambda light chain (×200).

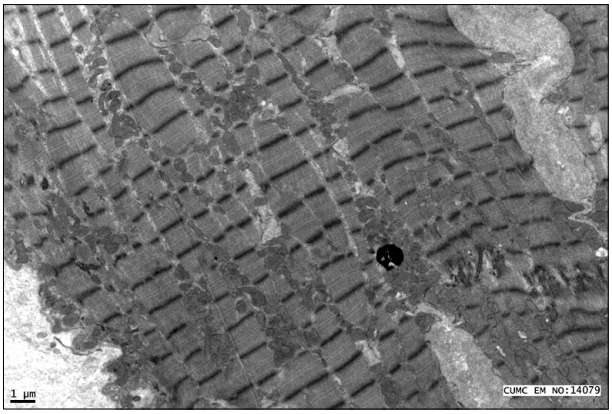

Figure 5. Electron microscope revealed interstitial deposition of amorphous material with thin fibrils, consistent with amyloidosis.

은 환자는, 금번 내원 시 시행한 검사에서 골수의 형질세포가 10% 미만, 혈중의 단세포성 단백질이 3 g/dL 미만이며, 고칼슘혈증, 신부전, 빈혈, 골 용해성 병변이 없어 MGUS를 진단 받았다. 구불창자 조직검사에서 아밀로이드증이 진단되었으나 설사 및 복통을 포함한 소화기 증상은 없었고, 신장침범의 임상적 증상은 보이지 않았다. 질병 진행기간 중에 심아밀로이드증이 의심되었고, 심장 조직검사에서 AA 단백, AL 단백(람다경쇄) 침착이 모두 발견되면서 강직성 척추염과 MGUS로 인한 AA 및 AL 형 심아밀로이드증의 동시 발생으로 진단되었다. 환자는 NYHA class 2의 호흡곤란을 보였고, 흉막 삼출을 포함한 심부전의 임상증상은 나타나지 않아 이뇨제, 안지오텐신 전환효소 억제제를 투여하면서 대증치료를 시행 하였다. 더불어 심아밀로이드증의 궁극적 치료를 위해 첫 번째 병인인 강직성 척추염에 대해 methotrexate 10 mg/일, deflazacort 12 mg/일, TNF-α 억제제 etanercept 50 mg/주 투여를 지속하였고, 치료하면서 혈청 아밀로이드 A (serum amyloid A)는 811.9 ug/mL (정상수치 <8 ug/mL)에서 4개월 뒤 11.5 ug/mL로 크게 감소하였다. 심아밀로이드증의 두 번째 병인인 MGUS에 대해서는 melphalan과 함께 자가조혈모세포 이식을 시행 한 후, Prednisolone 유지요법을 시행 중이며, 현재 부종 및 호흡곤란 증상 없이 경과관찰 중이다.

고 찰

아밀로이드증의 진단은 침범된 장기에서 아밀로이드의 조직 침착을 확인하는 것을 기초로 한다. 따라서 진단의 필수 선행조건은 관련된 증상으로 임상적 의심을 해보는 것이며, 침범된 장기의 조직검사는 90% 이상의 진단율을 보인다 (1). 생검에서 H&E 염색상 부정형의 호산성 침착이 관찰되고, Congo-Red 염색 후에 편광 현미경으로 관찰하였을 때 녹황색의 복굴절을 보이는 것이 특징적인 소견이다 (2). 더불어 과망간산 칼륨에 의한 방법이 AA형 아밀로이드증을 다른 아밀로이드증과 구별하는 데에 효과적이라는 보고도 있다 (4).

AA형 아밀로이드증이 발생하는 기전은 염증 기간 동안 interleukin-1, interleukin-6, 종양괴사인자 등이 간에서 혈청 아밀로이드 A의 생성을 자극하고 (5), 이 때 생성된 혈청 아밀로이드 A의 불완전한 절단에 의해 amyloidogenic AA 분절이 과다하게 생산되어 아밀로이드증을 유발하는 것으로 알려져 있다 (2). 혈청 아밀로이드 A가 높은 농도로 오랜 기간 노출 되는 것은 AA형 아밀로이드증의 가장 중요한 질병 요인이기 때문에 염증성 질환의 질병활성도 및 유병기간은 AA형 아밀로이드증의 발생과 연관이 있다 (6). 본 환자에서도 진단을 받은 시기(내원 10년 전)와 척추 X-선에서 보이는 대나무 척추 형성을 볼 때 오랜 기간 동안 중증의 강직성 척추염을 앓아왔음을 알 수 있다.

AA형 아밀로이드증의 가장 많은 원인 질환은 류마티스 관절염(56%)이며 그 외에 재발성 폐 감염(11%), 크론병(5%), 강직성 척추염(5%), 특발성(5%), 결핵(3%), 가족성 지중해열(2%), 호지킨 병(2%)등이 포함 된다 (1). AA형 아밀로이드증에서 가장 많이 침범되는 장기는 신장이며, 심근에 AA 섬유가 침착되는 것은 증례의 10% 이하를 차지하고 (1), 그 외에도 위장관계, 간, 비장, 호흡기, 신경계등의 침범을 동반하기도 한다 (1,2).

AL형 아밀로이드증은 특발성 아밀로이드증, 다발성 골수종과 관련된 아밀로이드증으로 나누어지고 둘 다 비슷한 장기를 침범한다. 가장 심한 임상증상은 심장과 신장에 아밀로이드가 축적될 경우에 나타나며, 심아밀로이드증은 울혈성 심부전, 전도장애, 협심증, 심근경색등을 일으켜 AL형 아밀로이드증 사망원인의 50%를 차지한다 (2).

주로 증상이 있는 심아밀로이드증 환자는 심전도 상에서 낮은 전압을 보이나, 심초음파상에서는 심근육의 단면적이 증가된 특이한 양상을 보이는 경우가 많다 (7). 본 환자는 심초음파에서 양측 심근벽의 두께가 증가하였으나 심전도에서는 정상전압의 소견을 보였다.

Brown 등에 따르면 MGUS 발생의 위험도는 자가면역, 감염, 그리고 염증성 질환들과 같은 넓은 범주의 질환들과 연관이 있으며, 여러 종류의 면역 관련 질환이 MGUS의 방아쇠로 작용할 수 있음을 시사했다 (8). 이번 증례 또한 오랫동안 지속된 강직성 척추염으로 인해서 MGUS가 발생했을 가능성도 생각해 볼 수 있다.

아밀로이드증의 치료와 예후는 아밀로이드증의 종류에 따라 상당히 달라지므로 심아밀로이드증을 치료하기 위해서는 아밀로이드 섬유의 종류를 명확히 하는 것이 중요하다 (3). AA형 아밀로이드증의 치료는 기저 염증성 질환을 치료하는 것이 가장 효과적인 치료가 된다 (2). 부신 피질호르몬은 항염증작용으로 인해 싸이토카인의 생성을 방해하여 혈청 아밀로이드 A의 생성을 줄일 수 있고 (5), 이와 더불어 etanercept와 같은 TNF-α 억제제가 혈청 아밀로이드 A를 낮추고, 급성기 반응물질들의 농도를 낮추어 AA

형 아밀로이드증의 치료에 효과적이라는 보고들이 있어 금기인 경우를 제외하고는 사용해 볼 수 있다 (9).

AL형 아밀로이드증의 치료는 형질세포질환을 치료하여 amyloidogenic 한 단세포군 경쇄를 줄이는 데 주목적이 있다. Melphalan과 prednisone의 조합이 오랜기간 동안 AL형 아밀로이드증의 표준 치료였으나, 치료반응이 느리게 나타나 고용량의 melphalan 시행과 함께 자가줄기세포 이식을 시행하는 것이 현재 가장 효과적이라고 알려져 있다 (3).

심아밀로이드증이 의심 될 때 심장 이외의 조직에서 아밀로이드 침착이 확인 된 경우는 반드시 심장의 조직학적 진단을 시행하지는 않는다. 그러나 본 증례의 경우처럼 초기에 심장 이외의 부위에서 AA단백 침착만이 확인되었으나 심장조직검사를 통하여 AA형 및 AL형 심아밀로이드증이 진단되어 치료 방향이 달라지는 예가 있어, 심아밀로이드증의 진단에 있어서 환자의 기저질환 등을 고려한 전신적 평가가 이루어져야 하겠다.

요 약

심아밀로이드증의 궁극적 치료는 아밀로이드 침착의 병인에 달려 있으므로 증상치료와 함께 초기에 아밀로이드증의 원인을 밝히는 것이 무엇보다 중요하다. 강직성 척추염에서 AA형 아밀로이드증이 심장을 침범하는 경우는 흔치 않으며, 특히 본 증례는 동반질환인 MGUS와 연관된 AL형 심아밀로이드증이 심장 조직검사를 통해 함께 진단되어 치료를 시행한 경우로, 이와 같은 예는 국내 보고된 사례가 없어 저자들이 경험한 1예를 문헌고찰과 함께 보고한다.

References

1. Cunnane G. Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis. Curr Opin Rheumatol 2001;13:67-73.
2. Husby G. Amyloidosis. Semin Arthritis Rheum 1992;22: 67-82.
3. Desai HV, Aronow WS, Peterson SJ, Frishman WH. Cardiac amyloidosis: approaches to diagnosis and management. Cardiol Rev 2010;18:1-11.
4. Wright JR, Calkins E, Humphrey RL. Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating forms of this disease. Lab Invest 1977;36:274-81.
5. Marhaug G, Dowton SB. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8:553-73.
6. Jung SY, Park MC, Park YB, Lee SK. Serum amyloid a as a useful indicator of disease activity in patients with ankylosing spondylitis. Yonsei Med J 2007;48:218-24.
7. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. Am J Cardiol 1982;49:9-13.
8. Brown LM, Gridley G, Check D, Landgren O. Risk of multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance among white and black male United States veterans with prior autoimmune, infectious, inflammatory, and allergic disorders. Blood 2008;111: 3388-94.
9. Perry ME, Stirling A, Hunter JA. Effect of etanercept on serum amyloid A protein (SAA) levels in patients with AA amyloidosis complicating inflammatory arthritis. Clin Rheumatol 2008;27:923-5.