

크롬친화성세포종과 비슷한 증상을 동반한 급성 간헐성 포르피리아 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

이병권 · 배희동 · 박효진 · 정준근 · 정준표 · 이관식 · 이상인 · 박인서

= Abstract =

Acute Intermittent Porphyria Mimicking Pheochromocytoma

Byoung Kwon Lee, M.D., Hee Dong Bae, M.D., Hyo Jin Park, M.D., Jun Keun Jung, M.D.
Jun Pyo Chung, M.D., Kwan Sik Lee, M.D., Sang In Lee, M.D. and In Suh Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Acute intermittent porphyrria(AIP) is a disorder that results from partial deficiency of porphobilinogen deaminase and has variable clinical manifestations, such as acute abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, peripheral neuropathy, seizure, abnormal psychic symptoms, respiratory failure, tachycardia, and hypertension. If cases present severe acute hypertension, their clinical signs may mimic pheochromocytoma and the diagnosis of AIP would be delayed. We experienced a case of acute intermittent porphyria presenting with acute hypertension, mimicking pheochromocytoma in a 35 year-old female patient. She had history of two admissions to different hospitals with acute hypertension and abdominal pain. An extensive investigation had been done but no specific diagnosis was made. She had previously responded well to atenolol but after continuous treatment this led to hypotension. Her blood pressure was 210/140 mmHg in both arms at admission to this hospital. She complained of acute abdominal pain and constipation, and she also had psychotic episodes. She had intermittent severe hypertension with the feature of pheochromocytoma. Tests for pheochromocytoma(including 24h urinary catecholamines, clonidine-inhibition test) were negative. Apart from slightly increased urinary excretion of catecholamines on one occasion, her symptoms were provoked by starvation and emotional stress and neurologic examination revealed peripheral neuropathy. A screening test for porphobilinogen was strongly positive, but tests for uroporphyrin and coproporphyrin were negative. AIP was confirmed by clinical features and increased 24 hour urine delta-aminolevulinic acid(60.2 mg/l). Also, screening test for porphobilinogen was strongly positive in her mother and her brother. Supportive treatment with high glucose solution infusion and cimetidine resulted in symptomatic recovery and she was discharged after being educated on precipitating factors. The presenting feature of acute hypertension in this case baffled several doctors and the diagnosis of AIP was long delayed. AIP should be considered as one of the differential diagnosis of acute hypertension, especially when pheochromocytoma is suspected but cannot be demonstrated. (*Korean J Gastroenterol* 1997;29: 113- 117)

Key Words: Acute intermittent porphyria, Hypertension, Pheochromocytoma, Constipation

접수: 1994년 12월 15일, 승인: 1995년 8월 21일

연락처: 박효진, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 내과

서 론

포르피리아는 heme 생합성과정의 여러 특이효소의 결핍에 의한 중간 대사산물이나 전구물질의 과잉 축적으로 발생하는 질환¹⁻³으로 1889년 Stokvis³에 의하여 처음 보고되었다. 이중 급성 간헐성 포르피리아(acute intermittent porphyria, 이하 AIP로 약함)는 porphobilinogen(이하 PBG로 약함) deaminase의 결핍에 따른 포르피린 및 그 전구물질의 과형성¹⁻²으로 인한 다양한 임상적 증상을 초래하는데 급성복통, 구토, 오심, 변비, 감각이상, 발작, 정신이상, 호흡마비, 빈맥 및 고혈압 등^{1-2,4}이 있다. 한편 급성 고혈압이 주된 이학적 소견인 예에서는 이차성 고혈압을 감별진단하는 과정때문에 포르피리아의 진단이 늦어지게 되는데, 특히 급성 간헐성 고혈압의 양상을 보일때에는 크롬친화성 세포종과의 임상상과 매우 유사⁴하여 감별진단이 문제가 된다. 따라서 급성 복통과 고혈압의 임상상을 가지는 환자에서는 포르피리아를 의심하는 것이 중요한데, 국내에서는 1964년 김 등⁵에 의해 첫 증례가 보고된 이래 몇몇 증례 및 임상적 연구에 대한 보고^{6,7}가 있었으나, 심한 고혈압이 문제가 되어 크롬친화성 세포종과 유사한 소견을 보였다는 보고는 없었다. 저자 등은 급성 복통 및 변비를 주소로 내원한 35세 여자 환자에서 동반된 심한 급성 고혈압때문에 크롬친화성 세포종을 의심하여 급성 간헐성 포르피리아의 진단이 지연되었던 1 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

35세 여자 환자가 약 7일간의 급성 복통 및 변비를 주소로 응급실경유하여 내원하였다.

과거력이나 가족력상 특이소견은 없으나 모친과 오빠가 자주 복통을 호소하며 신경질적인 성격이라 하였고, 평소 건강하였으나 1992년 6월 가정일로 정신적 충격을 받은 후 복통과 혈변을 주소로 개인병원 내원하여 바륨 대장조영술 시행받고 궤양성 대장 염으로 치료받던 중 증상호전없어 본원에 1992년 6

월, 1차 입원하였다. 본원에서 대장 내시경검사상 비특이성 대장염으로 진단받고 보존적 치료로 증상호전이 있었으며, 심한 고혈압의 소견을 보였으나 특별한 원인을 밝히지 못하고 본태성 고혈압으로 진단 받았으며 보존적 치료후 퇴원하였다. 약 1개월간 입원치료후 퇴원하여 약 3개월동안 혈압약을 계속 복용하지는 않았으나 특별한 증세없이 지냈으며, 내원 일주일 전부터 가정문제로 정신적 긴장이 계속된 후 급성 복통과 변비가 발생하여 1992년 10월, 2차 입원하였다. 2차 입원 당시 환자는 전신쇠약감, 피로감, 두통, 식욕감퇴, 오심, 구토, 복통, 변비, 발작성 십계항진, 발한, 불안감 등을 호소하였다. 내원당시 이학적 소견상 혈압은 210/140 mmHg으로 반복측정에도 이완기 혈압이 120 mmHg 이상으로 오르는 심한 양상을 보였으나 지속적이지는 않았으며 변동이 심하였다. 맥박은 분당 98회로 복통과 연관되어 간헐적 빈맥을 보였으며 체온 36.8 °C, 체중 45 kg, 신장 165 cm 이었다. 의식은 명료하였으며, 피부는 건조하였고 결막은 창백하지 않았으며 경부및 흉부 진찰상 이상소견은 없었다. 복부진찰상 장음은 감소되었고 간 및 비종대는 없었으며, 하복부 전반에 걸쳐 압통이 심했으며, 대변으로 생각되는 종물이 우하복부에서 촉지되었다. 내원당시 말초혈액검사상, 혈색소 12.7 g/dl, 백혈구 6300/mm³, 혈소판 165,000/mm³였으며, 전해질 검사상 Na 135 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Cl 106 mEq/L, CO₂ 23 mM/L 이었고 혈청 생화학 검사상 calcium 8.5 mg/dl, inorganic phosphorus 5.3 mg/dl, glucose 98 mg/dl, blood urea nitrogen(BUN) 12.1 mg/dl, creatinine 1.0 mg/dl, uric acid 4.7 mg/dl, cholesterol 122 mg/dl, total protein 6.1 g/dl, albumin 3.4 g/dl, total bilirubin 0.4 mg/dl, alkaline phosphatase(ALP) 79 U/dl, aspartate transaminase(AST) 40 IU/L, alanine transaminase(ALT) 19 IU/L로 정상이었다. 환자가 만성변비를 호소하여 재차 대장 내시경검사를 시행하였으나 직장과 S자형 결장의 일부 점막이 충혈된 소견 외에 특이소견은 없었으며, 대장의 운동성을 평가하기 위하여 방사선 비투과성 표지자를 이용한 대장통과시간을 측정한결과(Fig. 1), 총 대장통과시간이 55.2시간(정상:한국; 25.8±8.1시간, 서양; 38.8±4.9시간)으로 지연되어 있었다. 간헐



Fig. 1. Abdominal X-ray taken on 3rd hospital day after ingestion of radiopaque sitz marker shows most of the markers collected in the rectosigmoid region.

적인 급성 고혈압소견있어 이차성 고혈압을 감별진단하기위해 실시한 24시간 소변 카테콜아민 검사상 VMA 11.3mg/day(정상치: 2~10 mg/day), epinephrine 43.1 μ g/day(정상: <40 μ g/day), norepinephrine 80.9 μ g/day(정상: <80 μ g/day), metanephrine 1.0 mg/day(정상: <1.2 gm/day)로 정상 상한치보다 조금씩 높은 결과를 보였다. 크롬 친화성 세포종을 감별진단하기 위해 시행한 clonidine 억제시험상 카테콜아민치가 정상으로 감소하였고 이후 24시간 소변 카테콜아민에 대해 2회 반복검사상 정상이었으며, 혈장 renin-aldosterone은 양화위로 오전 6시에 각각 0.04 ng/ml, 1.3 ng/dl, 기립 2시간후 각각 0.07 ng/ml, 1.8 ng/dl로 정상이었다. 복부 초음파와 전산화단층촬영상 모두 정상 소견을 보였으며, 신주사상 신혈류는 정상이었다. 입원 2주째 시행한 뇨중 PBG는 Hoesch 정성법으로 양성소견을 보였고 이후 2회 반복검사에도 계속 양성소견이었다. Watson-Schwartz 검사도 양성이었으나 uroporphyrin, coproporphyrin은 음성 이었다. 뇨중 δ -aminolevulinic acid(이하 δ -ALA로

약함)측정결과 60.2 mg/l(정상: 0.1~4.5 mg/l)로 현저히 증가되어 임상소견과 더불어 2차 입원 20일만에 급성 간헐성 포르피리아를 진단하였다.

입원후 간헐적 고혈압이 점점 심해졌고 크롬 친화성 세포종과 유사한 임상상을 보여 실시한 검사상 정상이었고 다른 이차성 고혈압들도 감별진단한 후 본래성 고혈압의진단하에 베타 차단제, 칼슘 통로 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제 등을 사용하였으나 용량에 관계없이 효과가 없거나 오히려 저혈압을 유발하기도 하였으며 다른 임상상도 호전되지 않았다. 입원 2주째 되는 날부터는 환시, 손발저림, 감각이상, 경련발작 및 신경정신계증상이 동반되었고, 삼황계 항우울제나 벤조디아제핀계 항불안제 투여에도 호전이 없었다. 급성복통 및 변비, 치료되지 않는 간헐적 급성 고혈압, 신경계증상 등으로 포르피리아의 의심하에 시행한 검사상 급성 간헐성 포르피리아 진단할 수 있었고 고농도의 당분공급과 히스타민 2수용체 길항제(cimetidine)사용후 현저한 증세 호전과 더불어 혈압은 정상화되었으며, 뇨중 δ -ALA와 PBG도 정상화된 상태로 퇴원하였고 이후 외래로 추적관찰중이다. 가족조사를 실시한 바, 어머니와 오빠가 자주 복통을 호소하였던 기왕력이 있었으며, 특히 모친은 뇨중 PBG 검사상 양성이었다.

고 찰

포르피리아는 대개 유전적이며 heme생합성 경로의 특이효소결핍에 의하여 발생되고, 이로 인한 heme생합성 경로의 중간 대사물질이나 전구물질의 과도한 축적 및 노폐물의 증가로 발생한다.¹⁻³ 임상적으로 피부광과민성증상과 신경학적 증상이 있는데,¹ porphyrin이나 전구물질인 δ -ALA와 PBG의 침착에 기인하는 것으로 생각하고 있으며 이러한 임상적 경과는 heme합성경로에 영향을 줄 수 있는 여러 요소에 의해 변화된다.^{1-2,4,8}

이들중 급성 간헐성 포르피리아는 heme 생합성 경로중 PBG를 uroporphobilinogen으로 전환하는, 간 특이호소인 PBG deaminase(uroporphyrinogen I synthase)의 부분적 결핍으로 인해 발생하는 상염색체 우성으로 유전되는 질환이다.² 임상적으로 대부분

무증상이며, 소변내 δ-ALA와 PBG치는 정상 소견을 보이지만, 간헐적으로ALA synthase를 유도시키는 약물, 알콜, 월경, 임신, 감염 및 기아 등의 여러 유발인자^{1-2,4,8}에 의해 간의 heme요구량이 증가되면 증상이 나타난다.

임상증상으로 피부광파민성 증상은 없으며 주로 신경정신계 증상이 나타나는데 급성 복통이 특징적이며, 그외 오심, 구토, 변비, 빈맥, 불안정성 고혈압 등과 장폐색을 동반한 장 팽만과 장음감소 등이 있다.^{1-2,4} 복통과 변비는 자율신경계 증상으로 포르피린이나 이의 전구물질들이 신경주위의 침착으로 인해 수초탈락을 유발하여 신경전도속도가 느려지게 됨으로써 장의 운동성이 급격히 떨어져 발생한다.^{2,8} 그외 포르피린이나 전구물질은 중추신경계까지도 침범할수 있어서 심한 경우 다발성 경화증과 유사한 양상을 보였다는 보고도 있다.^{9,10} 본 증례도 급성 복통과 동반된 변비를 주소로 입원하여 변비에 대한 검사를 시행하였는데, 대장내시경이나 배변성 직장 활영상 특별한 기질적 병변은 찾을 수 없었으나, 장의 운동성에 관여하는 약물들을 모두 배제한 상태에서 방사선 비투파성 표지자를 이용하여 대장통과시간을 측정한 바 55.2시간(정상:한국; 25.8±8.1시간,¹¹ 서양; 38.8±4.9시간¹²)으로 연장되었으며(Fig. 1.), 직장과 항문주위의 근전도검사와 신경전도속도 등을 측정한 바 신경전도 속도가 느려진 것을 확인할 수 있었다.

급성 간헐성 포르피리아에서 빈맥, 고혈압 등은 교감신경계의 항진으로 약 70%에서 심혈관계증상을 동반되며,^{4,8} 대개 고혈압의 경우 급성 복통과 연관되어 급성적으로 발생되며 심한경우 사망의 원인이 되기도 한다.⁸

교감신경계의 과도항진으로 인한 고혈압은 급성으로 나타나며 때로 크롬친화성세포종과 유사한 양상을 보이며 급성병발시 뇌중 카테콜아민의 증가를 볼 수 있다고 하였다.⁴ 본 환자에서도 변비 및 복통과 관련되어 간헐적으로 고혈압, 두통, 빌한, 심계항진, 불안감, 오심, 구토 등이 있어 측정한 뇌중 카테콜아민치가 정상치보다 증가된 소견을 보였다. 그러나 복부초음파 및 복부 전산화 단층 활영상 정상소견을 보였고, 크롬친화성세포종시 보이는 소견처럼

높지는 않았고 뇌중 metanephrine치는 정상이었으며, clonidine 억제 시험상 뇌중 카테콜아민치가 정상적으로 억제되었고, 반복 측정한 24시간 뇌중 카테콜아민치도 정상이었다.

이처럼 급성 간헐성 포르피리아는 증상이 비특이적이며 이학적소견이 뚜렷하지 않아 진단이 종종 늦어지게 되며,^{4,8,13} 특히 급성 고혈압이 주된 이학적 소견일 때 크롬친화성세포종과의 감별진단이 문제가 되는데, 병력상 간헐적인 급성복통, 변비 등의 증상을 호소하는 경우 AIP에 대한 의심을 가지는 것이 중요하다. AIP는 뇌중 PBG검사나 간단한 정성검사인 Watson-Schwartz검사로 양성반응을 보일 때 우선 의심할 수 있으며,^{1,2,8} PBG나 δ-ALA의 정량검사에서 증명하게 된다.^{2,8} 확진은 PBG deaminase 활성도가 감소된것을 측정함으로써 할 수 있지만 반드시 필요한 것은 아니다.² 본 증례의 경우에도 몇몇 병원을 거치면서 수차례 입원을 필요로 하기까지 변비나 고혈압에 대한 검사가 우선됨으로 인해 AIP의 진단이 늦어지게 되었다.

AIP의 치료로는 우선 원인되는 질환이나 유발인자를 제거하고, 고전적으로 고농도의 탄수화물에 의한 칼로리의 공급이 중요하다. 조기에 heme제제의 투여로 뚜렷한 호전을 기대할 수 있는데,¹⁴ 이들 heme제제로는 hematin, heme-arginate, heme-albumin 제제 등이 있으며,¹⁴⁻¹⁶ 안정성면에서 heme-arginate나 heme-albumin제제가 추천되고 있다.¹⁶ 이외에 최근 히스타민 2수용체 길항제중 cimetidine의 투여로 상당한 호전을 보았다는 보고¹⁷⁻¹⁸들이 있으며, 이는 cimetidine이 heme소비억제와 cytochrome P-450의 활성도를 억제함으로써 δ-ALA synthetase의 형성을 억제하게 되어 나타나는 효과로 설명하고 있다.¹⁷ 그러나 히스타민 2수용체 길항제중 cimetidine이외의 다른 제제인 ranitidine, famotidine 등은 이와 같은 효과가 적고 오히려 금기시해야하는 약제로 꼽히고 있어 사용에 주의를 요한다.¹⁸ 본 증례에서는 고농도의 탄수화물과 cimetidine을 투여하여 증세의 호전, 특히 혈압의 정상화, 복통이나 변비의 정상화 및 뇌중 δ-ALA, PBG 등이 정상화됨을 볼 수 있었다.

최근에는 급성 병발에 대한 예방과 잠복기의 유지, 가족조사 등의 예방적 차원의 연구가 이루어지

고 있으며,^{1,4} 예후에 있어서 급성병발에 의한 사망보다는 만성신부전증이나 고혈압 등 심혈관계 질환⁸⁾이나, 간암등의 합병증^{8,19)}으로 인한 위험도가 증가하고 있어, AIP의 진단에는 우선 의심하는 것(high index of suspicion)이 중요하며, 이미 진단된 경우 계속적인 추적 관찰이 필요하다.^{1,8)}

결론적으로 저자들은 심한 급성 고혈압이 문제가 되어 크롬친화성 세포종과 감별이 곤란하였던 급성 간헐성 포르피리아를 1예 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며, 급성 고혈압의 감별진단중, 특히 급성복통이나 변비 등의 증상을 동반하는 경우 포르피리아를 의심하여야 할 것으로 생각된다.

색인단어: 크롬친화성세포종, 급성 간헐성 포르피리아, 고혈압

참 고 문 헌

1. Sack GH. Acute intermittent porphyria. *JAMA* 1990; 264:1290 - 1293.
2. Anderson KE. The porphyrias. In: Wyngarden JB, Smith LH, eds. *Cecil textbook of medicine*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992:1126 - 1132.
3. Tschudy DP, Valsamis M, Mgnussen CR. Acute intermittent porphyria: Clinical and selected research aspect. *Ann Intern Med* 1975;83:851 - 864.
4. Bravenboer B, Erkelens DW. Acute hypertension mimicking pheochromocytoma as main presenting feature of acute intermittent porphyria. *Lancet* 1989; 2(8668):928.
5. 김상희, 최관용, 박병래. Acute intermittent porphyria. *대한내과학회잡지* 1964;7:377 - 381.
6. 이병두, 이기업, 김성연, 이홍규, 민현기. 급성 간성 포르피리아의 임상적 관찰. *대한내과학회잡지* 1986;30: 361 - 366.
7. 권혁문, 김경래, 김복성, 임승길, 허갑범. 급성 간성 포르피리아가 동반된 인슐린 의존성 당뇨병 1예. *대한내과학회잡지* 1986;30:858 - 860.
8. Kauppinen R, Mustajoki P. Prognosis of acute porphyria: Occurrence of acute attacks, predisposing factors, and associated diseases. *Medicine* 1992;71: 1 - 13.
9. Macy JA, Gilroy J, Perrin JC. Hereditary coproporphyria: an imitator of multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991;72:703 - 4.
10. Goren MB, Chen C. Acute intermittent porphyria with atypical neuropathy. *South Med J* 1991;84:668 - 9.
11. 노임환, 정현채, 김성연 등. 만성특발성 변비및 당뇨병 성 변비환자에 대한 대장통과시간의 비교연구. *대한내과학회잡지* 1990;39:620 - 629.
12. Metcalf AM, Philips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of colonic segmental transit. *Gastroenterology* 1987;92: 40 - 47.
13. Lekwuwa GU, Ogunniyi A, Orubo C. Acute intermittent porphyria in Nigerians; a rare disease or a low suspicion index? *Trop Geogr Med* 1991;43:310 - 313.
14. Herrick A, McLoll KE, McLellan A, Moore MR, Brodie MJ, Goldberg A. Effect of haem arginate therapy on porphyrin metabolism and mixed function of oxygenase activity in acute intermittent porphyria. *Lancet* 1987;2(8569):1178 - 1179.
15. Bronkovsky HL, Healey JF, Lourie AN, Gerron GG. Intravenous Heme-Albumin in acute intermittent porphyria: Evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1050 - 1056.
16. Goetsch CA, Bissell DM. Instability of Hematin used in the treatment of Acute hepatic porphyria. *N Engl J Med* 1986;315:235 - 238.
17. Marcus DL, Nadel H, Lew G, Freedman ML. Cimetidine suppresses chemically induced experimental hepatic porphyria. *Am J Med Science*. 1990;300: 214 - 217.
18. Brouard A, Conort O, Terrier JL. H2-receptor antagonists and acute intermittent porphyria. *Am J Hosp Pharm* 1991;48:1190 - 1191.
19. Gubler JG, Bargetzi MJ, Meyer UA. Primary liver carcinoma in two sisters with acute intermittent porphyria. *Am J Med* 1990;89:540 - 541.