



Acute Phase of Sero-negative Rheumatoid Arthritis Misdiagnosed as Pyogenic Arthritis - A Case Report -

Cheol Hee Park, MD, Joo Hyun Lee, MD, Tae Jin Kim, MD, Dong Hurr, MD,
Young Soo Chun, MD, Kee Hyung Rhyu, MD, Yoon Je Cho, MD, PhD

Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

In cases of sero-negative rheumatoid arthritis (RA), no abnormal findings are observed on blood tests and its clinical course is favorable, compared to sero-positive RA. In the acute phase of sero-negative RA, infiltration of neutrophils may be the only pathologic finding on frozen section biopsy. Thus, it might be misdiagnosed as pyogenic arthritis. We report on a case of acute sero-negative RA misdiagnosed as pyogenic arthritis during hip surgery with review of the literature.

Key Words: Hip, Seronegative rheumatoid arthritis, Pyogenic arthritis

서 론

류마티스 인자를 포함한 혈청학적 이상 소견이 보이지 않는 류마티스 관절염을 혈청 음성 류마티스 관절염이라 지칭하며(sero-negative rheumatoid arthritis) 류마티스 인자가 존재하는 혈청 양성 류마티스 관절염과 구분하게 된다. 혈청 음성 류마티스 질환은 경과가 양호하며 방사선 학적으로도 변화가 적어 혈청 양성 류마티스 관절염에 비해 진단이 어렵다¹⁾.

류마티스 관절염에서 나타나는 전형적인 병리학적인 소견은 림프구 침착과 림프 소포(lymphoid follicle) 형성, 판 누스 형성 등이지만 급성기의 류마티스 질환에서는 오히려 호중구의 침착이 관찰될 수 있으며 이는 류마티스 관절염의 진단에 익숙한 병리 소견이 아니다²⁾.

본 저자들은 고관절 수술 시 시행한 동결 생검 상 다수의 호중구 침착이 보여, 화농성 관절염으로 오진된 급성기의 혈청 음성 류마티스 관절염의 증례를 경험하였으며 이를 보고하고자 한다.

증 례

52세 여자 환자가 양측 고관절의 심한 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 4년 전부터 양측 서혜부의 통증이 경미하게 시작되었고 2년 전부터 증상이 악화되어 개인 의원에서 경구용 스테로이드를 처방 받아 지속적으로 복용하였다. 외래 방문 시 시행한 신체학적 검사에서 양측 고관절의 심한 운동 제한과 관절 운동 시 통증이 더 심해지는 양상이 관찰되었다. 통증으로 인한 심한 파행 소견이 관찰되었고, 양측 고관절의 Patrick 검사와 log roll 검사는 모두 양성 소견이었다. 환자의 Harris 고관절 점수와 UCLA 점수는 각각 38점, 3점이었다. 방사선학적 검사에서 양측 고관절에 비구 이형성증의 소견이 보였고 관절 간격의 협소화와

Submitted: October 14, 2012 **1st revision:** October 23, 2012
2nd revision: October 29, 2012 **3rd revision:** November 15, 2012
Final acceptance: November 16, 2012
Address reprint request to
Yoon Je Cho, MD, PhD
Department of Orthopaedic Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University, #1 Hoegi-dong, Dongdaemun-gu, Seoul 130-702, Korea
TEL: +82-2-958-8346 **FAX:** +82-2-964-3865
E-mail: yjcho@khmc.or.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

연골하 골의 골 흡수 및 낭종 형성 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 정밀한 평가를 위해 MRI를 촬영하였으며 T1에서 명확하지 않은 양측 대퇴 골두의 저신호 강도의 띠와 함께 연골하 골의 흡수 및 다량의 골낭종을 확인할 수 있었고(Fig. 2A), T2에서는 대퇴골두 무혈성 괴사의 전형적인 소견인 이중선 징후는 관찰되지 않았으나 양측 고관절의 관절액은 증가되어 있었고 활액막의 증식 소견이 관찰되었다(Fig. 2B).

임상적으로 고관절 외 타 부위의 통증이 없고, 스테로이드를 꾸준히 복용한 과거력이 있다는 점에서 대퇴골두 무혈성 괴사의 가능성이 있었으나, 방사선학적 검사에서 양측 대퇴골두의 심한 변형 없이 관절 간격이 좁아진 점, MRI상 T1에서 저신호 강도의 띠가 명확하게 보이지 않았던 점 등 고관절의 무혈성 괴사에서 보이는 전형적인 소견과 맞지 않는 부분이 있었다. 원발성 및 속발성 관절염의 가능성

도 고려하였으나 일반적인 관절염 소견에 비해 대퇴골두의 파괴와 활액막의 증식이 심한 양상이었다. 이에 다른 질환의 감별을 위해 혈액학적 검사를 진행하였으며 백혈구 수치는 6000/uL (segmented neutrophil count 68.7%)으로 정상 수치였으나, ESR (erythrocyte sedimentation rate)과 CRP (C-reactive protein)는 각각 100 mm/hr, 10.67 mg/dL로 정상에 비해 높았으며, 혈청 요산 수치는 3.9 mg/dL, 류마티스 인자는 10.4 IU/mL 이하로 정상이었다.

환자는 과거 및 현재 고관절 외에 타부위의 불편한 증상을 크게 호소하지 않았으며 류마티스 인자 및 요산 수치가 정상이었다는 점에서 류마티스 관절염 및 통풍성 관절염의 가능성은 낮은 것으로 판단하였다. 화농성 관절염에서 보이는 고체온 및 환부의 발적, 열감 등의 소견은 관찰되지 않았으나 혈청학적 검사에서 ESR과 CRP의 수치가 높고 환부의 관절 운동 시 고관절 통증이 심하였으며, 타 부위 감

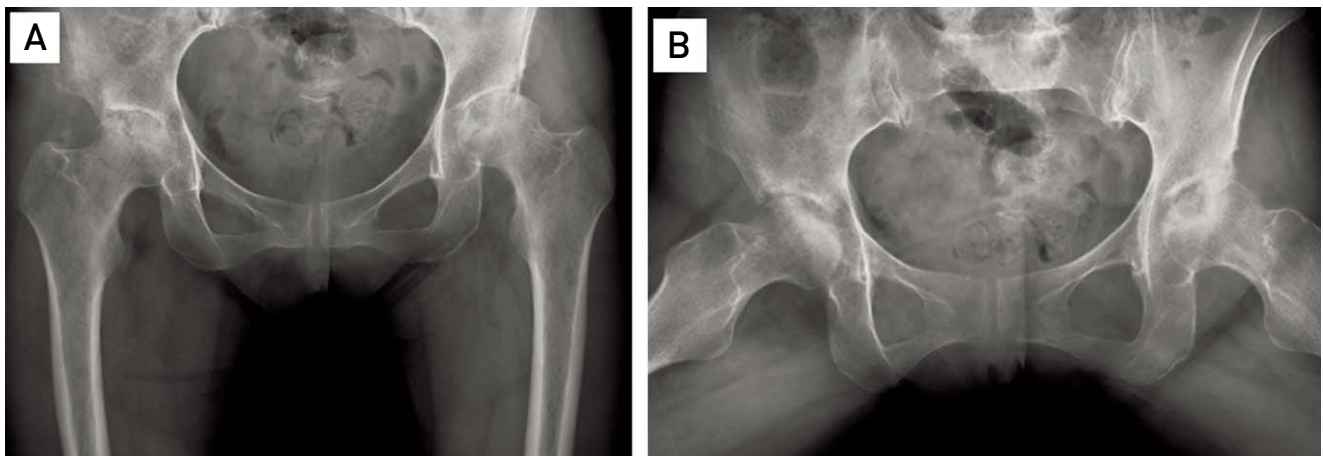


Fig. 1. Preoperative radiographs of the hip joint showing sclerotic change of both femoral head, subchondral bone cysts & fracture, joint destructive change. (A) AP view, (B) Frogleg view.

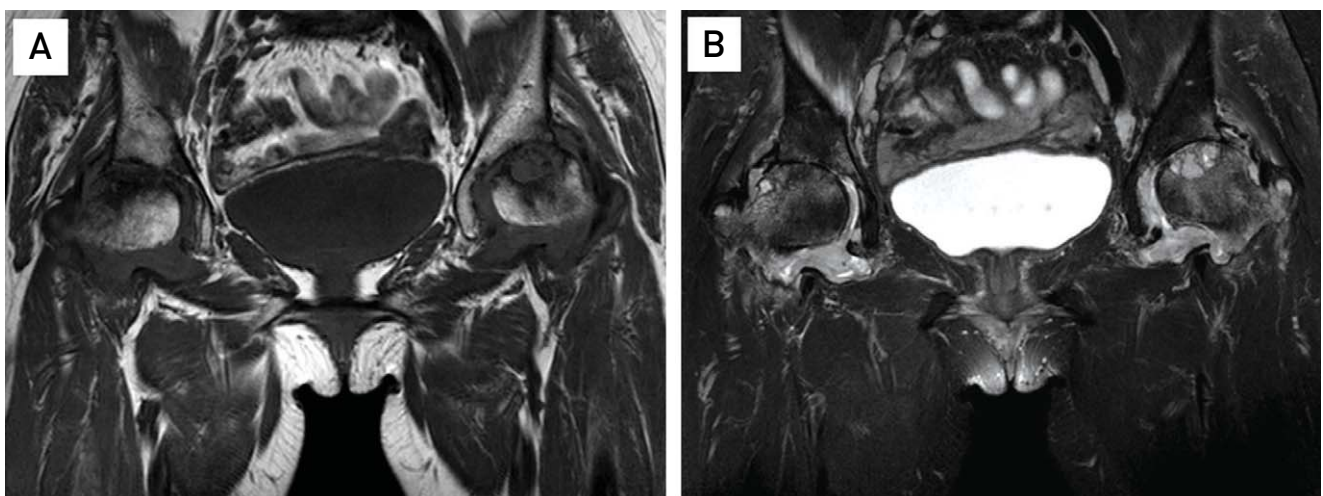


Fig. 2. MRI view showing joint fluid collection, synovial hypertrophy, subchondral bone cyst & fracture. (A) T1 weighted coronal view (B) T2 weighted coronal view.

염을 감별하기 위해 시행한 흉부 방사선학적 검사와 소변 검사 등에서 특이 소견이 나타나지 않아 고관절의 저독성의 화농성 관절염(low virulence pyogenic arthritis)에 무게를 두고 무혈성 괴사 등 타 질환을 감별하기로 결정 하였다.

우선 관절 천자를 통해 고관절의 관절액을 채취하려 하였으나 충분한 양의 관절액을 얻을 수 없어 채액 검사 및 도말, 배양 등의 검사를 시행할 수 없었다. 이에 술 전 항생제를 사용할 수 없었으며 수술적 치료를 진행하며 동시에 생검 및 균 배양 검사를 진행하여 질병을 감별 후 항생제를 사용하기로 결정하였고, 우측 고관절의 파괴 및 통증이 좌측보다 심하여 우측부터 수술을 시행하였다. 우측 고관절의 육안적 수술 소견상 고관절의 활액막증식 및 대퇴골두 파괴 외에 심각한 이상 소견은 관찰되지 않았으나, 화농성 관절염 및 면역성 질환을 감별하기 위한 동결 생검 상 HPF (high power field)에서 20개 이상의 호중구가 관찰되는 급,만성의 염증 소견이 있어 화농성 관절염으로 진단하였다. 고관절의 파괴가 심하게 진행되어 있어 단순한 변연 절제 및 세척술로는 적절한 치료가 이루어 질 수 없다고 판단되어 파괴가 진행된 대퇴 골두를 제거 후 대퇴 경부에 4개

의 해면골 나사(cancellous screw)를 고정하여 지주를 만들고 그 위에 vancomycin과 1세대 cepha 계열의 항생제를 혼합한 골시멘트로 대퇴 골두 모양을 만들어 고관절에 삽입 후 수술을 종료하였다(Fig. 3).

술 후 지속적인 1세대 항생제 사용에도 불구하고 염증의 혈청학적 지표인 ESR/CRP 수치는 호전되지 않았으며 이에 고관절에 염증을 일으키는 다른 원인들에 대해서도 재평가하게 되었다. 균 배양 검사에서 특별한 균은 배양되지 않았으며 최종 병리 소견은 다량의 호중구가 관찰되는 급, 만성염의 염증 소견으로 확인되었다. 다른 질환을 감별하기 위해 시행한 혈청학적 검사인 류마티스 인자 및 procalcitonin, anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptide)와 HLA-B27에서는 모두 정상 소견이 관찰되었다.

다른 원인을 밝혀내지 못한 채 감염에 대한 치료를 지속하던 중, 술 후 4주째 환자가 '수술 받은 고관절의 통증이 일부 호전되니 손목과 손이 빠르다'고 표현하였다. 다시 시행한 자세한 문진 상 경부에서 나타나는 1시간 이상의 미약한 조조 강직과 양측 손목과 수부의 관절의 종창이 동반되지 않은 6주 이상의 미약한 통증이 중수지 관절과 근위지 관절에 있음을 확인할 수 있었다. 이에 다시 류마티스 관절염을 의심하게 되었고, 수부와 무릎, 천장 관절, 족부의 방사선 사진을 추가적으로 촬영 후 수부 초음파 검사를 진행하였다. 추가 촬영된 방사선학적 사진들은 정상이었으나 초음파 상에서 양측 손목과 양측 2, 3, 4번째 중수지 관절에 미약한 미란 소견과 함께 활액막염 소견이 확인되었다. 이에 병리과에 생검 조직의 세밀한 재평가를 요청하였고, 그 결과 류마티스 관절염에서 전형적으로 관찰되는 림프 형질 세포(lymphoplasmacyte)의 침착이나 림프 소포의 소견은 없으나, 다량으로 관찰되는 호중구가 일부분 연골 하에 침착되는 양상과 검체의 한 부위에서 연골에 침입하는 작은 판누스(pannus) 조직이 확인되었다(Fig. 4). 이는 림프구가 침착되지 않은 채 다량의 호중구가 나타나는 급성기의 류마티스 관절염으로 해석할 수 있었고 혈액학적



Fig. 3. Postoperative radiographs showing antibiotics pregated cement spacer insertion of the right hip joint.

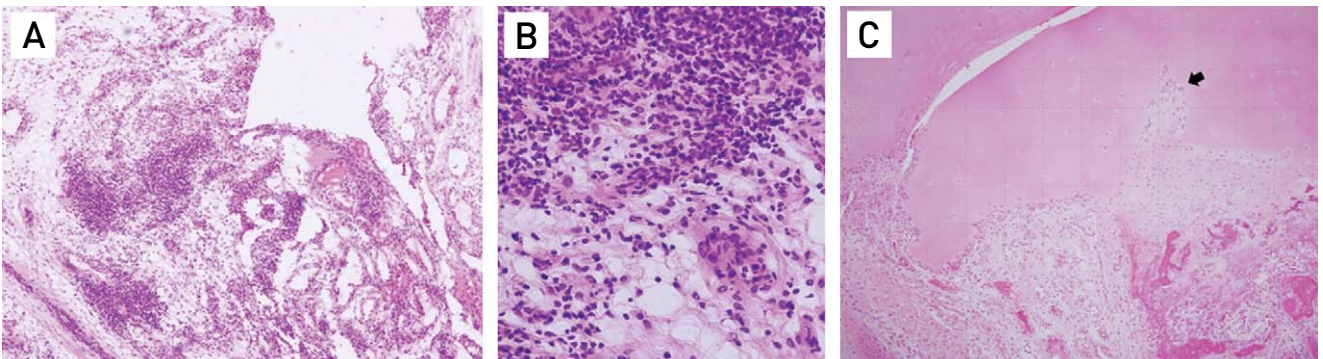


Fig. 4. (A) Histologic examination of hematoxyline and eosin stained specimen showed of neutrophils infiltration in the tissues around the hip joint and did not show the lymphoid follicle ($\times 100$). (B) The same findings above figure ($\times 400$), (C) Small pannus (dark arrow) formation ingrowing cartilage ($\times 100$).

으로 특별한 이상 소견이 없는 혈청 음성 류마티스 관절염으로 진단할 수 있었다.

환자는 항생제를 중단하고 NSAID와 스테로이드, 면역억제제(mizoribine), DMARD (methotrexate)를 복용하였으며, 이 후 수부와 손목의 미약한 증상과 혈중 ESR/CRP가 호전되었고 고관절의 통증도 더 완화되었다. 이후 환자는 고관절의 원활한 기능을 위해 양측의 고관절 전치환술을 시행 받았으며 통증의 호소 및 보행의 장애 없이 퇴원하였다.

고 찰

류마티스 관절염은 전신적인 만성 염증성 질환으로 진단 시에 임상 증상과 함께 혈액학 및 방사선학적 소견을 모두 고려하여야 한다³⁾. 이러한 류마티스 관절염의 정확한 병리기전 및 원인은 완전히 이해되지 않았으나 호중구, 대식 세포, 활액 섬유아세포와 T 림프구, B 림프구 등이 류마티스 질환의 시작에 중요한 역할을 담당한다고 알려져 있으며 최근의 연구 결과에 따르면 호중구가 다른 혈액 세포와 반응하여 류마티스 관절염의 초기 시작과 전반적인 진행 과정에 있어서 중요한 역할을 담당하고 있는 것으로 밝혀졌다⁴⁾.

류마티스 관절염의 병리 소견으로는 다량의 림프구 침착 및 림프 소포 형성이 일반적인 것으로 알려져 있지만 이는 주로 만성기의 소견이며, 급성기에는 오히려 다량의 호중구가 침착되는 소견이 관찰될 수 있다. 만약 급성기에 림프구가 관절 조직에 침범하기 전에 호중구가 먼저 활액으로 들어와 염증 반응을 시작하는 단계인 경우, 본 증례와 같이 림프구 침착과 림프 소포 등의 전형적인 소견 없이 호중구의 침착만이 병리 소견에서 관찰될 수 있으며 이는 화농성 관절염으로 오인될 수 있다²⁾.

류마티스 인자는 류마티스 관절염의 모든 환자에서 나타나지 않으며 질환의 발생에 꼭 필요한 것은 아니나, 높은 류마티스 인자의 역가는 질환의 중증도와 악화, 류마티스 결절, 관절외 증상과 관련이 있다^{5,6)}. 그 외 특이도가 높은 Anti-CCP⁷⁾와 ANA (antinuclear antibody), 면역 글로불린 검사 또한 진단에 도움이 되는 혈청학적 검사이다. 상기 혈청학적인 검사가 음성으로 나타나는 류마티스 관절염을 혈청 음성 류마티스 관절염이라 하며 진단 시 손목과 수부의 주로 나타나는 임상적인 증상과 함께 골 미란과 활액막염 등의 영상의학적 확인이 필요하나 경과가 미약하기 때문에 진단이 어렵다¹⁾.

본 증례에서는 류마티스 관절염에서 나타나는 일반적인 혈액학적 소견들(rheumatoid factor, Anti-CCP)이 음성으로 나타나면서 질병의 진단을 어렵게 만들었으며 수부, 손

목 등 고관절 외의 타 부위 관절통이 매우 미약하고 특히 수부의 외형상의 변형 및 염증 소견이 관찰되지 않았다는 점들도 류마티스 관절염의 진단을 지연시키는 요인이 되었다. 또한 혈청 음성 류마티스 관절염 자체의 미약한 경과 외에도 타 병원에서 처방받아 복용하고 있던 스테로이드와 진통 소염제가 류마티스 관절염의 증세를 약화시켜 이의 진단을 더욱 어렵게 한 것으로 사료된다. 동결 생검 상 일반적으로 알려진 류마티스 관절염의 전형적인 특징 소견들이 보이지 않았던 점은 진단을 방해한 가장 큰 요인이다.

혈청 음성 류마티스 관절염은 혈액학적인 검사에서 이상 소견이 나타나지 않고 그 진행 과정이 일반적인 류마티스 관절염보다 양호하기 때문에 진단이 어려우며, 특히 급성기의 병리 소견에서 호중구의 침착만 관찰될 수 있어, 환자가 지닌 병의 정확한 진단과 올바른 치료를 저해하는 요소가 될 수 있으며 본 증례처럼 화농성 관절염으로 오인하여 필요없는 수술적 치료가 시행될 수 있으므로 주의해야 한다. 따라서 화농성 관절염이 의심되기는 하나 임상적으로 명확한 증거가 미약한 경우에는 혈청 음성 류마티스 관절염의 가능성을 생각해 보아야 하며 정확한 진단과 치료를 위해서는 세심한 병력 청취와 신체학적 검사, 방사선 검사 및 초음파 등의 정밀한 영상 의학적 검사가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Rozin AP, Hasin T, Toledano K, Guralnik L, Balbir-Gurman A. Seronegative polyarthritis as severe systemic disease. *Neth J Med.* 2010;68:236-41.
2. Bullough PG. *Orthopaedic pathology.* 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2004. 286-97.
3. Arnet FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.* *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
4. Cascão R, Rosário HS, Souto-Carneiro MM, Fonseca JE. Neutrophils in rheumatoid arthritis: More than simple final effectors. *Autoimmun Rev.* 2010;9:531-5.
5. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:137-46.
6. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, van der Voort EA, Breedveld FC. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:1029-35.
7. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:797-808.

국문초록

고관절의 화농성 관절염으로 오진된 급성기 혈청 음성 류마티스 관절염 - 증례 보고 -

박철희 · 이주현 · 김태진 · 허 등 · 전영수 · 유기형 · 조윤제
경희대학교 의과대학 정형외과학교실

혈청 음성 류마티스 관절염은 혈액 검사에서 이상 소견이 나타나지 않는 자가 면역성 질환으로 임상 경과가 혈청 양성 류마티스 관절염에 비해 양호하다. 급성기에는 수술 중 시행한 동결 생검에서 호중구의 침착만 관찰될 수 있어서 화농성 관절염으로 오진될 수 있다. 저자들은 고관절 수술 시 화농성 관절염으로 오진된 급성기의 혈청 음성 류마티스 관절염 환자를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

색인단어: 고관절, 혈청 음성 류마티스 관절염, 세균성 관절염