

류마티스관절염으로 오인된 다중심 망상조직구 증식증 1예

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과학교실¹, 병리학교실², 영상의학교실³, 피부과학교실⁴

이주현¹ · 윤보영¹ · 장재호¹ · 김한성² · 김용훈³ · 박혜진⁴

= Abstract =

A Case of Multicentric Reticulohistiocytosis Mistaken as Rheumatoid Arthritis

Ju Hyun Lee¹, Bo Young Yoon¹, Je Ho Chang¹, Han Seong Kim²,
Yong Hoon Kim³, Hai Jin Park⁴

*Departments of Internal Medicine¹, Pathology², Radiology³, and Dermatology⁴,
Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea*

Multicentric reticulohistiocytosis (MRH) is a rare disease affecting joints, skin and internal organs. Yet the cause is still unknown. In most cases, it can be misdiagnosed as rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis before typical change in the skin emerges, and precise diagnosis is essential because it may become severe enough to transform and destroy the joints. Therefore, skin or synovial biopsy can confirm the existence of this disease. This particular patient is a 39-year-old male who had been treated for rheumatoid arthritis on a wrist and hand and transferred to this hospital when arthritic pain continued with erythematous papules and nodules on the hands, the outer rims of the ears, hands and elbows. The X-ray examination of both hands revealed multiple marginal erosion of proximal and distal interphalangeal joints and destruction of subchondral bones. periarticular osteoporosis and joint space enlargement is combined, but no new bones were seen to be formed. Biopsy of erythematous nodules on the dorsum of hands showed that an infiltrate histiocytes and multi-nuclear giant cells were aligned irregularly, and immunological chemical staining showed potential for being positive to PAS and CD68. To control pain and regulate activity of the disease, tracing observation and treatment were started from the outside with NSAID, hydroxychloroquine, MTX and prednisolone. A month of treatment did not improve arthritis and skin problems, and increased dose of MTX, prednisolone did improve arthritis a little but not skin problems. Treatment with infliximab (3

< 접수일 : 2008년 9월 16일, 심사통과일 : 2008년 10월 7일 >

※통신저자 : 윤 보 영

경기도 고양시 일산 서구 대화동 2240번지

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과학교실

Tel : 031) 910-7214, Fax : 031) 910-7219, E-mail : byyoon@paik.ac.kr

mg/kg), a anti-tumor necrosis factor, is in progress, showing improvement in both conditions.

Key Words: Multicentric reticulohistiocytosis, Rheumatoid arthritis, Infliximab

서 론

다중심 망상조직구 증식증(multicentric reticulohistiocytosis, MRH)은 관절, 피부, 점막, 및 내부 장기 등을 침범하는 원인 불명의 희귀 질환이다 (1). 주로 중년 여성에서 발생하며 미란성 관절염 및 피부에 구진성 결절로 나타나고, 악성 종양이나 자가 면역 질환과 동반하여 발생한다는 보고도 있다 (2). 대부분의 경우 전형적인 피부 병변이 나타나기 전에는 류마티스관절염이나 건선관절염으로 오진되기 쉽지만, 더 심한 관절의 구축이나 변형을 유발하므로 정확한 진단 및 치료가 필수적이다 (3). 본 저자는 류마티스관절염으로 오진되었던 다중심 망상조직구 증식증 1예를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 39세, 남자

주 소: 양손과 얼굴의 홍반 구진과 결절 및 다발

성 관절통

현병력: 1년 전 양 팔목과 손의 관절통으로 타대학병원에서 류마티스관절염으로 진단 받고 치료하던 중 8개월 전부터 얼굴, 귀바퀴, 손 및 팔꿈치에 홍반 구진 및 결절이 생기면서 관절통 지속되어 본원으로 전원되었다.

과거력, 가족력: 특이 사항 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 130/80 mmHg, 체온 36.7°C, 맥박 76회/분, 호흡수 20회/분이었다. 경흉부 및 복부 진찰에서 특이 소견은 없었고, 얼굴, 귀바퀴, 양손 및 팔꿈치에 다양한 크기의 홍반 구진과 결절이 대칭적으로 관찰되었으며, 부종이나 가려움증은 없었고 경미한 동통이 동반되었다(그림 1). 환자의 관절 진찰을 시행하였고 (11) 총 66개의 관절 중 32개의 압통 관절수와 30개의 종창 관절수가 확인되었다.

검사실 소견: 일반 혈액검사에서 백혈구 7,610/mm³, 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 328,000/mm³이었다. 적혈구 침강속도는 27 mm/hr, C-반응성 단백질은 0.5 mg/dL 이었다. 혈청 생화학 검사상 AST 39 IU/L, ALT 19



Fig. 1. Erythematous papulonodular skin lesion on the dorsum of the hands (A) and around the auricle (B).

IU/L였으며, total bilirubin 0.7 mg/dL, BUN/Cr 10/0.5 mg/dL로 모두 정상범위에 속하였고, 혈액 응고 검사상 PT 95% (INR 1.03), aPTT 37.7 sec로 정상이었다. HBsAg, HBsAb는 모두 음성이었다.

면역혈청검사에서 류마티스인자가 60 IU/ml로 상승되어 있었고, 항 CCP 항체는 음성이었으며, 항핵 항체(ANA)의 역가는 1 : 80 (speckled type)이었다. 항 SS-A/Ro, 항 SS-B/La 항체 모두 양성되었고, 항 RNP 항체, 항 dsDNA 항체, 항 Sm 항체는 음성이었다.

쇼그렌증후군 의심하에 시행한 안과 검진에서 Shimer test 및 salivary scintigraphy에서 특이 소견 보이지 않았다. 악성 종양 여부 확인 위해 시행한 복부 전산화단층촬영술 및 대장 내시경 검사에서 특이 소견 보이지 않았으며, 위내시경에서 위 날문부에 0.3cm의 위궤양 소견이 관찰되었다.

방사선 소견: 양측 손의 방사선 검사에서 전 몸쪽 및 먼쪽 관절에 다발성 미란과 연골하 골괴괴 양상이 관찰되었으며, 다발성 결절들이 동반되었다. 관절강이 넓어진 소견이 있었으나 새로운 골 형성 소견은 보이지 않았으며, 관절 주위로 골다공증이 동반된 소견이었다(그림 2).

병리 조직학적 소견: 왼쪽 손등의 홍반 결절에서 조직 생검을 시행한 결과 진피 전체에 걸쳐 조직구의 침윤과 수많은 불규칙적인 배열의 다핵 거대세포들이 관찰되었다. 이들 세포들은 면역 화학 염색에서 PAS 및 CD68에 양성 소견을 보였다(그림 3).

치료 및 경과: MRH로 진단 후 지속적인 다발성 관절염으로 인한 통증 조절 및 질병 활성도 조절을 위해 기존 타 대학병원 치료 약물(NSAID, hydroxycholequine 200 mg/day, MTX 7.5 mg/week, prednisolone 1.5 mg/day)에 용량을 일부 변경하여 NSAID, hydroxycholequine 200 mg/day, MTX 10 mg/week, prednisolone 7.5 mg/day로 외래에서 추적 관찰 및 치



Fig. 2. Both hand AP show the presence of multiple marginal erosions and subchondral bone destruction of the all DIP and PIP joints and first MP joint. Multiple soft tissue nodules are also detected on these joints. Joints spaces are enlarged and the new bone formation is not seen. Periarticular osteoporosis is combined.

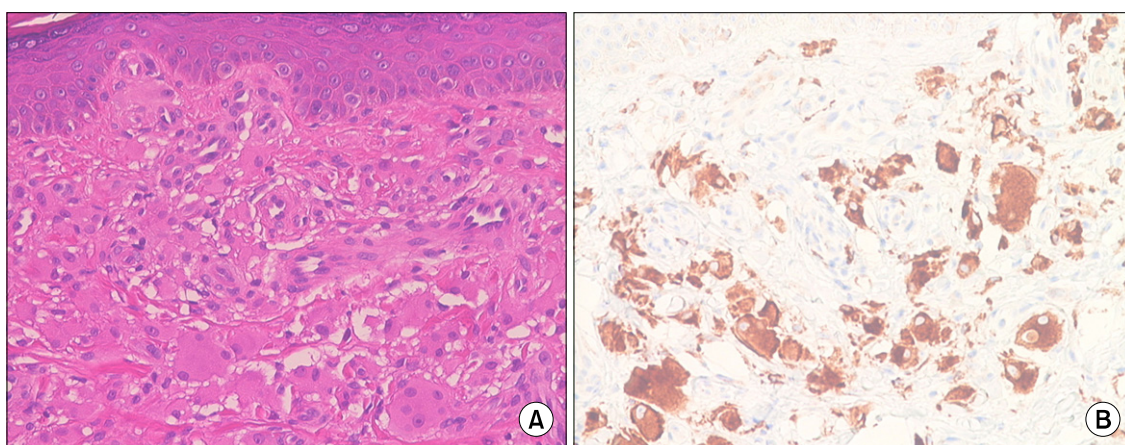


Fig. 3. Skin biopsy specimen revealed dermal infiltrate of numerous multinucleated giant cells (H & E, $\times 100$ in A) CD 68+ cell staining in dermal infiltrate (Immunohistochemistry stain, $\times 100$, B).



Fig. 4. Hands and auricle after 3 months of treatment with infliximab.

료를 시작하였다.

치료 시작 1개월 후 관절 증상 및 피부 병변에 크게 호전이 없어 MTX 12.5 mg/week, prednisolone 12.5 mg/day으로 증량 후 관절 증상에 약간의 호전을 보였으나 피부 병변에는 역시 크게 호전이 없어 투베르쿨린 음성 소견 확인 후 항 TNF- α 제제인 infliximab (3 mg/kg)로 치료를 시작하였다. 치료 3개월째에 손과 귀바퀴의 홍반 결절의 소실 및 압통 관절수 14개, 종창 관절수 22개로 관절 증상의 호전을 보이며 현재 치료 유지 중이다(그림 4).

고 찰

다중심 망상조직구 증식증은 원인 불명의 매우 희귀한 질환으로 피부 전반에 걸쳐 적갈색 구진과 결절을 보이며, 다발성 관절염을 동반하는 전신 질환이다 (4). 주로 대칭성 관절염이 서서히 진행되는 것을 시작으로 수개월에서 수년 후(평균 3년)부터 피부 병변이 동반되는 특징을 보인다. 보통 유병율에 있어서 여자가 남자보다 3배 정도 높으며, 4~50대에 호발하나 어떤 연령에서도 나타날 수 있다 (2).

이 질환의 병인은 잘 알려져 있지 않지만, 불분명한 어떤 자극이 조직구의 육아종성 증식을 촉진시켰을 것으로 생각되며, 마이코박테리아가 이러한 촉진

인자일 것이라는 가설이 있다 (5). 실제로 많은 MRH 환자에서 투베르쿨린 양성 반응을 보이며, 결핵 치료에 좋은 반응을 보이는 예가 있었다. 또한 자가면역 질환이나 종양과 관련된 면역학적 반응에 의한 조직구 증식으로 생각 되기도 한다 (6,10).

임상양상은 대부분의 환자에서 피부와 관절 증상이 나타나며, 환자의 2/3에서 관절염이, 1/5에서 피부 결절이 동반된다 (5). 피부 병변은 다수의 적갈색 구진성 결절로 머리에서 몸통으로 갈수록 그 수가 적어지는 양상으로 주로 손등, 팔, 머리, 귀바퀴, 두피에 나타난다. 50% 이상의 환자에서 구강 점막, 잇몸, 공막, 입술 및 허등에 침범하는 것으로 알려져 있다 (7). 대부분의 환자에서 소양감이 동반되며, 구진이 생기기 전에 홍반성 발진과 심한 소양감이 선행되는 특징을 가지고 있다 (5).

관절증상은 점차 진행되는 다발성, 변형성 관절염으로, 주로 손의 먼쪽 및 인접 손가락뼈사이관절을 대칭적으로 침범하며, 이외에도 무릎관절, 견관절, 손관절, 고관절, 발관절, 발가락관절, 척추관절 순으로 침범될 수 있다 (8). 류마티스관절염과는 달리 관절주위의 골감소증과 초기 관절강의 소실등이 나타나지 않으며, 주로 먼쪽 손가락뼈사이관절을 침범하는 양상을 보인다 (3). 또한 젊은 나이에 발병할수록 좀더 심한 질병 양상과 관절 파괴 증상을 보이는 것

으로 알려져 있다 (5).

그 밖의 다른 동반되는 증상으로는 흉막 삼출, 심막염, 진행성 심부전, 타액선 종대 및 점막하 조직의 침범으로 인한 위궤양 등이 동반되는 것으로 알려져 있으며, 본 환자에서도 위궤양 증상이 동반된 것을 관찰할 수 있었다. 또한 발열이나 체중 감소와 같은 전신 증상들도 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다.

정확한 확진을 위한 필수적인 검사는 없으나, 병변부나 활액 조직의 생검을 통해 진단할 수 있으며, 단핵구성 조직구 및 다핵 거대세포들이 관찰된다. 특징적으로 PAS에 양성 소견을 보이며, 면역염색에서 HAM56, Mac387, alpha1-antitrypsin, CD11b, CD11c, CD14 및 CD15 양성인 경우가 흔하며, CD68 양성을 보이는데 이는 MRH 세포들이 단핵구/대식세포에서 기원한다는 것을 보여주고 있다 (5). 또한 S-100과 CD1a에 음성인데, 이는 랑게르 한스 세포 조직구 기원이 아님을 나타낸다 (5).

MRH의 치료는 아직까지 확립된 치료법은 없으며 대부분 경험적인 것들로, 관절의 변형을 막고 피부 병변을 호전 시키기 위해 초기에 적극적인 치료가 필요하다 (8). 스테로이드, 항말라리아제제, 및 다양한 항종양제제가 치료 약제로 사용되어졌고, 면역억제제의 사용으로 호전을 보인 보고도 있었다 (8). 스테로이드의 사용으로 관절의 통증이 많이 완화 될 수 있으나 병의 관해는 어렵고, 몇몇 연구에서 hydroxy-chloroquine의 병합요법으로 효과를 보고하였다 (5,9).

Methotrexate (7.5~25 mg weekly), cyclophosphamide (up to 200 mg/d), 혹은 chlorambucil (0.1 mg/kg/d)을 단독 혹은 스테로이드와 병합하여 치료하였을 때 증상 호전에 놀라운 향상을 보였다. 중등도 혹은 중증 MRH에 스테로이드와 methotrexate 병합요법이 추천되며, 이 치료에 실패했을 경우에 cyclosporin이나 chlorambucil과 스테로이드 병합요법이 추천된다. Methotrexate와의 병합요법은 관절 증상 조절에 효과적이며, cyclosporin이나 chlorambucil과의 병합요법은 피부 증상 호전에 효과적인 것으로 알려져 있다 (5,8,9).

최근에는 cyclosporin, alendronate, 및 항 TNF-alpha 제제가 치료에 좋은 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다 (8,9). Matejicka에 의하면 prednisone, methotrexate, NSAIDs, hydroxychloroquine, cyclophosphamide 및 cyclosporine 병합 치료에 반응이 없는 22세 여자 환

자에게 etanercept, methotrexate 및 prednisone 병합 치료에 호전을 보였고, 이후 etanercept와 hydroxy-chloroquine 병합 요법으로 완전 관해에 이르렀다고 보고하였다 (9). MRH 환자의 관절액이나 활막액 내에서 다른 염증성 관절염들에 비해 TNF-alpha나 조직구가 높게 나타나는 것으로 볼 때 이러한 결과를 입증할 수 있다 (9).

요 약

다중심 망상 조직구 증식증은 류마티스관절염이나 건선관절염으로 오진되기 쉬운 질환으로, 심한 관절의 구축이나 병형을 유발하므로 정확한 진단과 치료가 필수적이다. 저자들은 이와 같은 희귀 증례를 경험하여 참고 문헌과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Katherine AC, Tomas MR, Jag B, Alpdogan K, Eugene YK. Multicentric Reticulohistiocytosis: a systemic osteoclastic Disease? Arthritis Rheum 2008;59:444-8.
- 2) Mohammad BO, Golbarg M, Hossein S. Multicentric reticulohistiocytosis. APLAR J Rheumatol 2007;10:330-2.
- 3) Jennifer DG, Carol DH, Ralph S, John HK, John CD. Multicentric reticulohistiocytosis. Arthritis Rheum 2000;43:930-8.
- 4) Santilli D, Monaco AL, Cacazzini PL, Trotta F. Multicentric reticulohistiocytosis: a rare cause of erosive arthropathy of the distal interphalangeal finger joints. Ann Rheum Dis 2002;61:485-7.
- 5) Tajirian AL, Mohsin KM, Leslie RB, Edward VL. Multicentric reticulohistiocytosis. Clin Dermatol 2006;24:486-92.
- 6) Kang JH, Lee CW, Sung YK, Bae SC. A case of multicentric reticulohistiocytosis. Korean J Dermatol 2005;43:672-4.
- 7) Shahram B, Farrokh K, Mohsen DZ, Abdol AM. Multicentric reticulohistiocytosis presenting with papulonodular skin eruption and polyarthritis. Eur J Dermatol 2005;15:196-200.
- 8) Kim KH, Choi SW, Lee SH, Lee SW, Chung WT, Kim DC, et al. A case of multicentric reticulohistiocytosis. Korean J Med 67;850-6.
- 9) Bradley TK, Kenneth TC, John SW, William WG.

- Treatment of multicentric reticulohistiocytosis with etanercept. Arch Dermatol 2004;140:919-21.
- 10) Lambert CM, Nuki G. Multicentric reticulohistiocytosis with arthritis and cardiac infiltration: regression following treatment for underlying malignancy. Ann Rheum dis 1992;51:815-7.
- 11) Sokka T, Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005;23 Suppl 39:58-62S.
-