

강직성척추염에 동반된 만성 골수성백혈병 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

최우형 · 지은혜 · 이재호 · 김세원 · 민진수 · 박하욱
전병연 · 정연오 · 박경수 · 박성환 · 김호연

= Abstract =

A Case of Ankylosing Spondylitis Accompanied by Chronic Myelogenous Leukemia

Woo-Hyung Choi, Eun-Hye Ji, Jae-Ho Lee, Sei-Won Kim, Jin-Soo Min, Ha-Wook Park,
Byoung-Yeon Jun, Yeon-Oh Jeong, Kyung-Su Park, Sung-Hwan Park, Ho-Youn Kim

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
The Catholic University of Korea School of Medicine, Seoul, Korea*

Ankylosing spondylitis (AS) is occasionally accompanied by hematological malignancies such as myelodysplastic syndrome, acute myelogenous leukemia, or multiple myeloma. Chronic myelogenous leukemia (CML) is a myeloproliferative disorder associated with Philadelphia chromosome and is usually treated with imatinib, which inhibits tyrosine kinases. Although there have been reports of CML cases accompanied by several rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, Behcet's disease, systemic sclerosis, or undifferentiated spondylopathy, no studies have reported a case of CML with AS. We experienced a 50-year-old male patient who presented with buttock and low back pain and was diagnosed with both AS and CML. Magnetic resonance imaging showed sacroiliitis along with abnormal marrow infiltration, and a bone marrow biopsy confirmed the CML diagnosis. He was treated with imatinib, which was effective for the CML but not for the AS. This is the first case report of AS accompanied by CML.

Key Words: Ankylosing spondylitis, Chronic myelogenous leukemia, Imatinib

<접수일 : 2010년 7월 19일, 수정일 : 2010년 8월 3일, 심사통과일 : 2010년 8월 5일 >

※통신저자 : 박 경 수

서울시 서초구 반포동 505

가톨릭대학교 서울성모병원 류마티스센터

Tel : 02) 2258-6012, Fax : 02) 599-3589, E-mail : pkyungsu@catholic.ac.kr

서 론

강직성척추염은 천장관절 및 척추의 염증과 강직이 특징인 염증성 관절질환으로서 아침에 심해지는 허리와 둔부의 통증이 특징이다. 강직성척추염은 때때로 혈액질환을 동반하는 경우가 있는데 골수이형성증(myelodysplastic syndrome), 급성 골수성백혈병(acute myelogenous leukemia), 다발성골수종(multiple myeloma), 형질세포종(plasmacytoma)이 동반된 증례들이 보고되었다 (1-4). 한편 강직성척추염 환자들에게 잘 발현되는 HLA-B27 유전자가 급성 백혈병의 발병 위험을 높인다는 보고도 있었다 (5).

만성 골수성백혈병은 9번, 22번 염색체간의 전좌(translocation)로 인한 필라델피아염색체와 BCR-ABL 혼성유전자가 특징이다. 흔하지는 않지만 만성 골수성백혈병 환자에게 류마티스질환이 발병하기도 하는데 류마티스관절염, 베체트병, 전신경화증, 미분화척추관절병증(undifferentiated spondylopathy) 등이 동반된 증례가 보고되었다 (6,7). 하지만 아직까지 만성 골수성백혈병에 강직성척추염이 동반된 증례 보고는 없었다.

저자들은 허리 및 둔부 통증으로 내원하여 자기공명영상에서 천장관절염과 함께 비정상적인 골수침윤이 발견되어서 골수생검을 통해 강직성척추염에 동반된 만성 골수성백혈병이 진단된 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 50세 남자

주 소: 허리와 둔부의 통증

현병력: 2년 전부터 아침에 심하고 점심 무렵이 되어야 호전되는 허리와 둔부의 통증이 생겨서 불규칙적으로 비스테로이드성소염제를 복용해 왔는데, 내원 2개월 전 촬영한 자기공명영상에서 천장관절염이 의심되는 소견이 발견되어서 이에 대한 정밀 검사를 받고자 내원하였다. 내원시 BASDAI 점수는 6.1점이었다.

과거력: 내원 2년 전 위용종 및 신장 낭종을 진단 받은 외에 다른 특별한 병력은 없었다.

가족력: 특이 가족력은 없었다.

진찰 소견: 혈압 130/90 mmHg, 맥박은 분당 83회, 체온은 36°C였다. 신체검사에서 호흡음, 심음은 정상 이었고, 복부 촉진시 간이나 비장의 비대 소견은 보이지 않았다. 우측 천장관절의 압통을 호소했으나 사지 관절의 부종이나 피부 발진 등의 소견은 보이지 않았다. 서서 허리를 앞으로 굽히기 힘들어 했으며 Schober 검사는 3 cm이었고, 가슴둘레는 최대 흡기시 최대 호기시에 비해 3.5 cm 증가하였다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 13,600/mm³ (호중구 63.6%, 림프구 20.8%, 단핵구 6.3%, 호산구 7.2%, 호염구 2.1%), 혈색소 14.7 g/dL, 혈소판 445,000/mm³였으며 말초혈액도말검사에서 약간의 적혈구부동증(anisocytosis) 소견이 있었으나, 백혈구, 혈소판은 정상 소견이었다. 적혈구 침강속도는 25 mm/hr, C-반응성 단백질은 1.53 mg/dL (정상 범위 0.45 이하)였다. 일반 생화학검사 및 단순 소변검사는 정상이었다. 면역학적 검사에서 류마티스인자, 항 CCP 항체, 항핵항체는 음성이었고, HLA-B27은 양성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 X-ray는 정상이었다. 단순 천장관절 X-ray에서는 양측 천장관절의 연골하 경화(subchondral sclerosis)와 함께 약간의 미란이 보이는 grade II의 천장관절염 소견이 관찰되었다. 전신골주사 검사에서는 양측 천장관절에 hot uptake 소견이 관찰되었다(그림 1). 자기공명영상에서(지방억제 T2 강조) 양측 천장관절의 조영증강소견과 함께 골반과 대퇴부의 골수에 비정상적인 침윤 소견이 보였다(그



Fig. 1. Bone scan (posterior view of the pelvis) shows increased radio-uptakes in both sacroiliac joints.

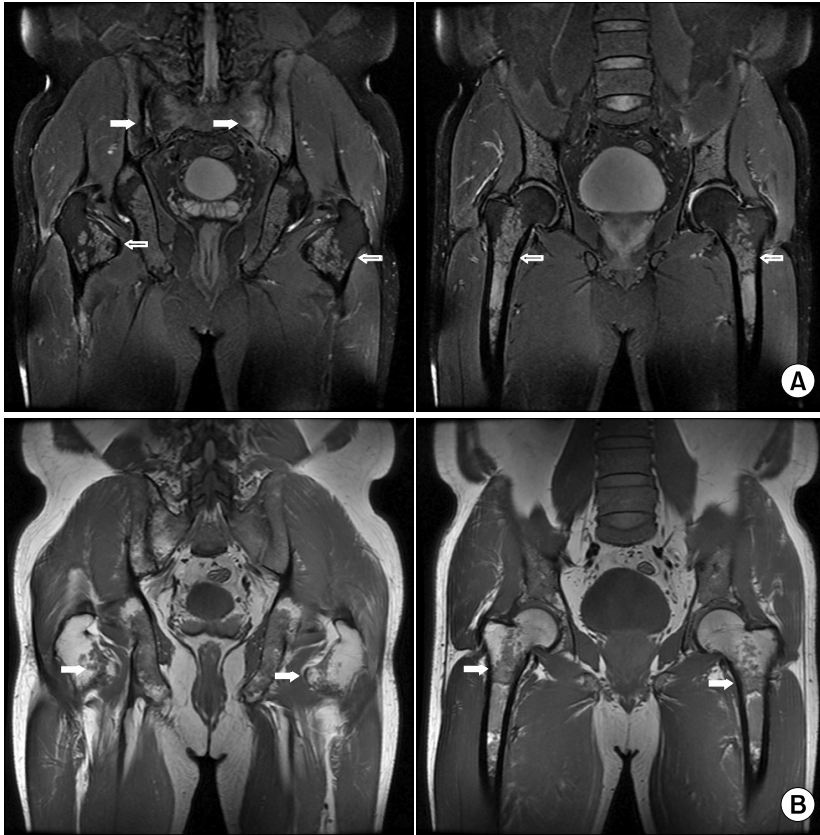


Fig. 2. (A) T2-weighted fat suppression magnetic imaging shows high signal intensity in both sacroiliac joints (black arrows) and bone marrow edema in the left sacroiliac joint. Additionally, abnormal bone marrow infiltrations are present in the femurs (white arrows) and the pelvic bones. (B) T1-weighted imaging clearly shows abnormal bone marrow infiltrations in the femur (arrows) and the pelvic bones.

림 2A). 골반 및 대퇴부의 골수침윤 소견은 T1 강조 영상에서 더욱 뚜렷하였다(그림 2B).

결과: 환자는 임상 증상, 방사선검사 소견 및 HLA-B27 양성 소견을 바탕으로 강직성척추염으로 진단하였다. 환원 자기공명영상에서 발견된 골반, 대퇴부의 골수침윤 소견에 대한 추가 검사를 위해서 골수 생검을 시행하였다. 골수의 세포충실도는 100%였고 M : E ratio는 11 : 1이었다. 적혈구 전구세포의 수는 적었고, 과립백혈구 전구세포는 성숙도는 좌측 편위(shift to the left)된 소견을 보였다(골수모세포(myeloblast) 1%, 전골수세포(promyelocyte) 5%, 골수세포(myelocyte) 18%, 늦골수세포(metamyelocyte) 16%). 호산구 수가 증가하였고 (6%), 거대핵세포(megakaryocyte) 수도 증가하였다(그림 3). 세포유전학 분석에서 필라델피아 염색체가 밝혀졌고, BCR-ABL 혼성유전자의 mRNA를 관찰할 수 있어서 만성 골수성 백혈병의 만성기로 진단되었다.

강직성척추염의 치료를 위해서 비스테로이드성소

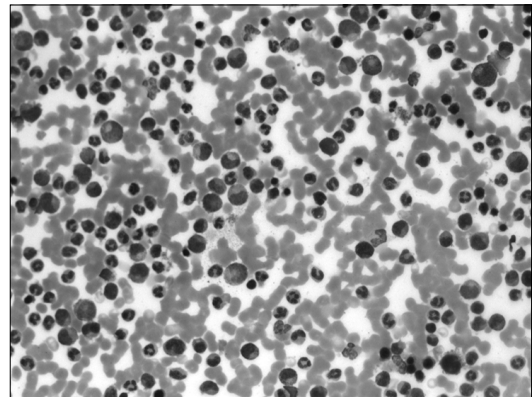


Fig. 3. Bone marrow aspiration smear shows hypercellularity and increased granulocyte precursors (Wright's stain, ×400).

염제와 sulfasalazine을 투여하였으며, 만성 골수성백혈병에 대해서는 imatinib 400 mg을 매일 투여하였다. 내원 6개월 뒤 말초혈액 검사에서 백혈구 5,170/

mm³ (호중구 57%, 림프구 32%), 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판 253,000/mm³이었고, 다시 시행한 골수생검에서 세포충실도는 30%, M : E ratio는 3.1 : 1이었으며, 과립백혈구 전구세포의 성숙도는 정상으로 혈액학적 관해상태를 보이고 있었다. 한편 적혈구 침강속도 6 mm/hr, C-반응성 단백질 0.11 mg/dL 였지만, BASDAI 점수는 5.1로서 환자의 허리와 둔부의 통증은 크게 호전되지 않고 있었다.

고 찰

염증성 류마티스질환은 악성혈액질환을 동반할 수 있는데 대표적인 예로 류마티스관절염이나 쇼그렌증후군 환자에게 비호지킨림프종(non-Hodgkin's lymphoma)이 잘 생긴다. 강직성척추염에 동반되는 악성 혈액질환으로는 골수이형성증후군이 있다. 일본에서 골수이형성증후군이 급성 골수성백혈병으로 진행된 환자에서 발생한 천장관절염 증례가 보고되었고, 우리 나라에서도 골수이형성증후군 진단을 받은 환자에서 발생한 강직성척추염 증례가 보고된 바 있다 (3,4). 하지만 아직까지 본 증례처럼 강직성척추염에 만성 골수성백혈병이 동반된 예는 보고된 바 없다. 만성 골수성백혈병에 동반된 미분화 척추관절염(undifferentiated spondyloarthropathy) 보고는 있지만 이 환자에서는 x-ray에서 천장관절염 소견은 보이지 않아서 강직성척추염이라고 볼 수 없었다 (6).

본 증례는 허리 및 둔부의 통증의 원인을 찾는 과정에서 강직성척추염과 만성 골수성백혈병이 같이 진단된 증례이다. 그런데 내원 2년 전부터 천장관절염으로 인한 증상이 이미 있었던 점으로 미루어 보아 강직성척추염이 생긴 뒤 만성 골수성백혈병이 발병한 것으로 생각된다.

강직성척추염에서 혈액 질환이 발생하는 기전으로 HLA-B27의 역할에 대한 가설이 있다 (5). 1137명의 혈액질환 환자들을 대상으로 한 연구에서 정상인에 비해서 급성백혈병 환자들에게 HLA-B27 발현이 증가되어 있었고(각각 4.1%와 6.68%, p=0.002), 59명의 HLA-B27 양성인 혈액 질환 환자들 중 4명에서 강직성척추염이 발생하였다. 하지만 강직성척추염과 혈액 질환이 같이 발병하는 것이 우연한 일인지 아니면 실제로 한 질환이 다른 질환의 발병 위험을 증가

시키기 때문인지는 아직 확실하지 않다.

한편, 류마티스질환과 만성 골수성백혈병의 관련성을 보면 류마티스관절염 환자와 베체트병 환자에서 만성 골수성백혈병이 발병한 증례가 보고되었다 (6). 만성 골수성백혈병 치료 도중 발생한 전신 경화증 증례 및 결체조직 질환에 대한 보고도 있는데 치료제로 쓰인 인터페론알파의 역할에 대한 가설이 제시되었다 (6,8).

혈액질환은 혈액검사에서 발견되는 것이 일반적인데 본 증례는 자기공명영상에서 발견된 골수침윤 소견으로 인해 만성 골수성백혈병이 진단된 점이 흥미롭다. 본 증례처럼 때때로 비정상적인 자기공명영상 소견은 골수생검을 시행하는 단서가 되기도 한다. 백혈병 환자에서는 골수침윤에 의해 자기공명영상 T1 강조영상에서 골수의 신호강도가 균일하게 미만성으로 감소된다는 것이 특징이라고 알려져 있다 (9). 하지만 특이도가 높은 것은 아니어서 백혈병을 진단하기 위해서는 골수생검이 꼭 필요하다.

본 증례에서 만성 골수성백혈병 치료제로 투여 중인 imatinib은 platelet-derived growth factor receptor, c-kit, ABL-related kinases와 같은 tyrosine kinase를 저해하는 약물로서 만성 골수성백혈병 치료에 널리 쓰이고 있다 (10). 최근 들어서는 류마티스관절염 및 강직성척추염에서 imatinib의 효과에 대한 보고들이 있었다 (11,12). 하지만 본 증례에서는 imatinib 투여 뒤 만성 골수성백혈병은 잘 치료되고 있는데도 불구하고 강직성척추염으로 인한 허리 및 둔부 통증에 뚜렷한 효과가 없었다. 이런 사실은 본 환자의 강직성척추염이 만성 골수성백혈병으로 인한 부신생물증상(paraneoplastic symptom)일 가능성을 낮게 한다.

본 환자는 6개월 이상의 치료에도 불구하고 허리 및 둔부 통증이 지속되고 있어서 강직성척추염으로 인한 척추증상에 효과가 있는 항TNF제제 투여를 고려해야 하는 상황이었다. 하지만 건선관절염이나 강직성척추염 치료를 위해 etanercept를 투여한 뒤 급성 골수성백혈병이 발병한 사례들이 보고된 바 있고 (13,14), 아직 항 TNF 제제 투여에 따른 악성혈액질환 발병에 대한 우려가 남아있는 상태이다. 더군다나 본 환자의 경우 만성 골수성 백혈병이라는 뚜렷한 악성혈액질환이 있는 상태여서 항TNF제제 투여를 결정하기가 쉽지 않은 상황이다.

요 약

강직성척추염에 동반된 여러가지 혈액질환들에 대한 증례 보고들이 있지만 아직까지 만성 골수성백혈병이 강직성척추염에 동반된 보고는 없었다. 저자들은 허리 및 둔부 통증으로 내원하여 자기공명영상에서 비정상적인 골수침윤이 발견되어서 골수생검을 통해 강직성척추염에 동반된 만성 골수성백혈병을 진단한 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참고문헌

- 1) Yang CH, Jeong MK, Lee HJ, Lee YH, Yoon KY, Kim JS, et al. Multiple myeloma combined with ankylosing spondylitis. Korean J Intern Med 1985;28: 560-6.
- 2) Kim YN, Lee HE, Lee SH, Lee YA, Woo DH, Hwangbo Y, et al. Ankylosing spondylitis associated with plasmacytoma. J Korean Rheum Assoc 2005;12: 240-4.
- 3) Lee JJ, Kim HG, Ahn JK, Hwang JW, Jang JH, Koh EM, et al. Ankylosing spondylitis in a patient with myelodysplastic syndrome: an association with HLA-B27 or coincidence? Rheumatol Int 2009;29:689-92.
- 4) Hoshino T, Matsushima T, Saitoh Y, Yamane A, Takizawa M, Irisawa H, et al. Sacroiliitis as an initial manifestation of acute myelogenous leukemia. Int J Hematol 2006;84:421-4.
- 5) Au WY, Hawkins BR, Cheng N, Lie AK, Liang R, Kwong YL. Risk of haematological malignancies in HLA-B27 carriers. Br J Haematol 2001;115:320-2.
- 6) Senel S, Kaya E, Aydogdu I, Erkurt MA, Kuku I. Rheumatic diseases and chronic myelogenous leukemia, presentation of four cases and review of the literature. Rheumatol Int 2006;26:857-61.
- 7) Miyachi K, Ihara A, Hankins RW, Murai R, Machiro S, Miyashita H. Efficacy of imatinib mesylate (STI571) treatment for a patient with rheumatoid arthritis developing chronic myelogenous leukemia. Clin Rheumatol 2003;22:329-32.
- 8) Sacchi S, Kantarjian H, O'Brien S, Cohen PR, Pierce S, Talpaz M. Immune-mediated and unusual complications during interferon alfa therapy in chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol 1995;13:2401-7.
- 9) Nobauer I, Uffmann M. Differential diagnosis of focal and diffuse neoplastic diseases of bone marrow in MRI. Eur J Radiol 2005;55:2-32.
- 10) Paniagua RT, Robinson WH. Imatinib for the treatment of rheumatic diseases. Nat Clin Pract Rheumatol 2007;3:190-1.
- 11) Eklund KK, Joensuu H. Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate: clinical improvement in three refractory cases. Ann Med 2003;35:362-7.
- 12) Nazarinia MA, Ghaffarpasand F, Seraj SR, Heiran HR, Khojasteh HN. Imatinib treatment of ankylosing spondylitis in a patient resistant to NSAIDs and Infliximab. J Clin Rheumatol 2010;16:140-2.
- 13) Bakland G, Nossent H. Acute myelogenous leukaemia following etanercept therapy. Rheumatology 2003;42: 900-1.
- 14) Nair B, Raval G, Mehta P. TNF- α inhibitor etanercept and hematologic malignancies: report of a case and review of the literature. Am J Hematol 2007;82: 1022-4.