

혀와 손발의 레이노 현상으로 발현된 소아기 혼합결합조직병 1예

정순명¹ · 유진택¹ · 김영환¹ · 서유나² · 이나영³ · 이승근⁴
박성후⁴ · 박영은⁴ · 백승훈⁴ · 김근태⁵ · 김성일⁴ · 이정욱¹

부산성모병원 내과¹, 영상의학과², 소아과³, 부산대학교 의학전문대학원 내과학교실⁴,
고신대학교 의과대학 내과학교실⁵

A Case of Pediatric-onset Mixed Connective Tissue Disease Presenting Raynaud's Phenomenon Affecting Tongue, Hands, and Feet

Soon Myung Jung¹, Jin Taek Yoo¹, Young Hwan Kim¹, Yu Na Seo², Na Young Lee³, Seong Geun Lee⁴,
Seong Hu Park⁴, Young Eun Park⁴, Seung Hoon Baek⁴, Geun Tae Kim⁵, Sung-Il Kim⁴, Joung Wook Lee¹

Departments of Internal Medicine¹, Radiology² and Pediatrics³, Busan St. Mary's Medical Center,
Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine⁴,
Kosin University College of Medicine⁵, Busan, Korea

Mixed connective tissue disease (MCTD) was first described by Sharp and coworkers in 1972, characterized by symptoms of Raynaud's phenomenon or swollen hands, overlapping clinical features of systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, or polymyositis/dermatomyositis, and the presence of anti-U1 RNP antibody. MCTD is rare in children and constitutes 0.3~0.6% of all rheumatologic patients

in pediatric rheumatology database of the United States. Here, we report the first Korean case of a 10-year-old female patient with MCTD, presenting Raynaud's phenomenon in the hands, feet, and tongue.

Key Words. Pediatric-onset mixed connective tissue disease, Raynaud's phenomenon, Antibody to ribonucleoprotein

서 론

혼합결합조직병은 류마티스관절염, 경피증, 전신홍반루푸스, 다발성 근염의 다양한 임상 양상을 나타내면서 혈청학적 검사에서 항 U1 RNP 항체를 가지는 질환이다. 손이나 발의 부종, 관절염, 근염, 레이노 현상 등의 증상을 보이고, 1972년 처음 25세가 보고된 이래로 대부분 성인에서 보고되었으며, 소아에서는 매우 드물다 (1).

레이노 현상은 한랭 노출과 감정적 스트레스 등의 다양한 자극에 과장된 혈관 수축의 반응이다. 초기에는 몇 개

의 손가락에 발생하다가, 시간이 지나면 대부분 손가락에서 발생하기도 한다. 발가락은 손가락보다는 덜 하지만 역시 혈관 수축이 발생하기도 한다. 또한, 혀, 코, 귀, 콧꼭지에도 드물게 생길 수 있다 (2).

혼합결합조직병에서 레이노 현상이 주로 손과 발에 나타나는 경우가 많지만, 혀에 발생한 레이노 현상은 보고된 바가 거의 없다 (1,3,4). 저자들은 손과 발 및 혀에 나타난 레이노 현상과 관절염, 근력 약화를 동반한 소아기 혼합결합조직병 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보

<Received : October 23, 2011, Revised (1st: November 17, 2011, 2nd: December 12, 2011), Accepted : December 30, 2011>
Corresponding to : Joung Wook Lee, Department of Internal Medicine, Busan St. Mary's Medical Center, 23, Yongho-ro 252 beon-gil, Nam-gu, Busan 608-838, Korea. E-mail : gesundheit@paran.com

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고하는 바이다.

증 례

환 자: 10세 여아

주 소: 2달간 지속된 한랭 노출 때 유발되는 가역적인 손과 발의 색 변화

현병력: 한랭 노출 때나 스트레스에 가역적으로 하얗게 변하는 손과 발의 색깔 변화 및 동반된 통증이 있었다. 손과 발의 색 변화는 초기에는 하얗게, 푸르게, 나중에는 붉게 변화하였다(Figure 1, 2). 가끔 혀에도 차가운 것에 닿았을 때 하얗게 색깔이 변하는 증상이 있었다(Figure 3). 그리고 양측 손허리손가락 관절과 손목 관절 및 발허리발가락 관절에 통증을 호소하였다.

과거력: 특이 소견 없음.

가족력: 특이 소견 없음.

진찰 소견: 환자는 급성 병색을 띠었으며 의식은 명료하였다. 혈압은 110/80 mmHg, 맥박은 112회/분, 호흡수는 20회/분, 체온 36.4°C였다. 양측 손허리손가락 관절과 손목 관절 및 발허리발가락 관절에 관절 압통이 있었으며 종창은 동반되지 않았다. 근력 검사에서 근위부 근력은 상하지 모두 대칭적으로 4/5로 감소되어 있었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 13.0 g/dL, 백혈구 9,140/mm³ (호중구 58.7%, 림프구 28.3%, 단핵구 9.1%), 혈소판 380,000/mm³, 적혈구 침강 속도 35 mm/hr, C-반응 단백 32.6 mg/L, 생화학 검사에서 BUN 11.0 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총 단백 7.6 g/dL, 알부민 4.4 g/dL로 정상이었으나, LDH 527 IU/L (참고범위 208~460 IU/L), AST 55 IU/L (8~40 IU/L), ALT 63 IU/L (4~45 IU/L)로 측정되었다. CPK는 114 IU/L (20~270 IU/L)로 측정되었으며 소변 검사상 단백뇨, 혈뇨 등 이상소견 관찰되지 않았다. 항핵항체 검사는 Speckled 양상으로 1 : 1,280 양성 반응을 보였다. 항 RNP 항체는 효소 면역 측정법에서 71.2 U/mL (0~12 U/mL)로 나타났으며, 항 CCP 항체, 류마티스인자, 항 Sm 항체, 항 dsDNA 항체, 항 Ro/SSA 항체, 항 La/SSB 항체, HLA-B27 및 한랭글로불린 모두 음성이었으며 혈중 보체치는 정상이었다. 심장 초음파, 폐기능 검사와 근전도 검사에서도 특별한 소견이 없었다.

방사선 소견: 단순 흉부 검사에는 특이 소견이 없었으며, 발 자기공명영상에서 두 번째와 다섯번째 발허리뼈머리 주변에 T1 영상에서 저신호 강도를 보이며, T2 영상에서 고신호 강도를 보이는 골수 부종과 삼출액 소견이 관찰되었다(Figure 4).

임상 경과 및 치료: 혈청학적 검사에서 항 RNP 항체에 양성을 나타내면서 부푼 손이나 발의 레이노 현상이 있으면서, 전신홍반루푸스나 경피증 및 피부의 세 가지 범주 중, 두 가지 이상의 범주에 대해 각각 범주 내에서 하나 이상의 비정상 소견이 있어야 한다는 Kasukawa 진단 기준을 만족하여 혼합결합조직병으로 진단하였다. 레이노 현상과 관절염 및 근력 저하에 대하여 nifedipine, 비스테로이드성 항염제, 스테로이드(prednisolone 2.5 mg/day), hydroxychloroquine을 투여하였다. 치료 시작 3주경과 후 손과 발 및 혀의 레이노 현상은 일어나는 횟수와 강도가 감소하였고, 관절통과 근력 약화는 호전되어 현재 외래에서 스테로이드를 감량하며 경과 관찰 중이다.

고 찰

혼합결합조직병은 높은 역가의 Speckled 양상의 항핵항



Figure 2. Raynaud's phenomenon in both soles. Demarcated pallor developed after exposure to cold.



Figure 1. Raynaud's phenomenon in the fingertips. Demarcated digital pallor and cyanosis developed after exposure to cold.

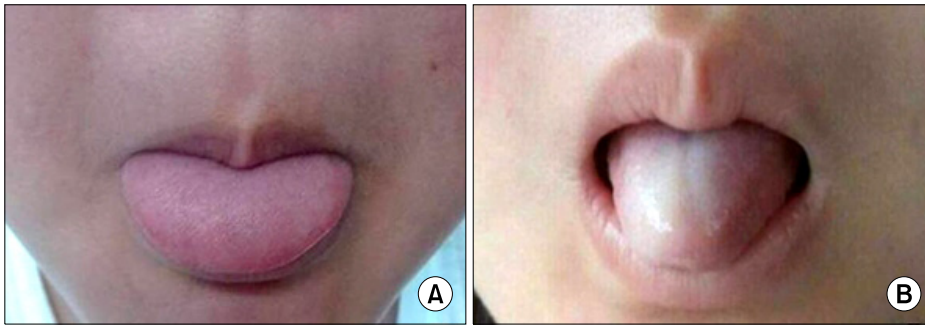


Figure 3. Raynaud's phenomenon in the tongue. The photographs show color changes from red (A) to pallor and (B) after cold application.

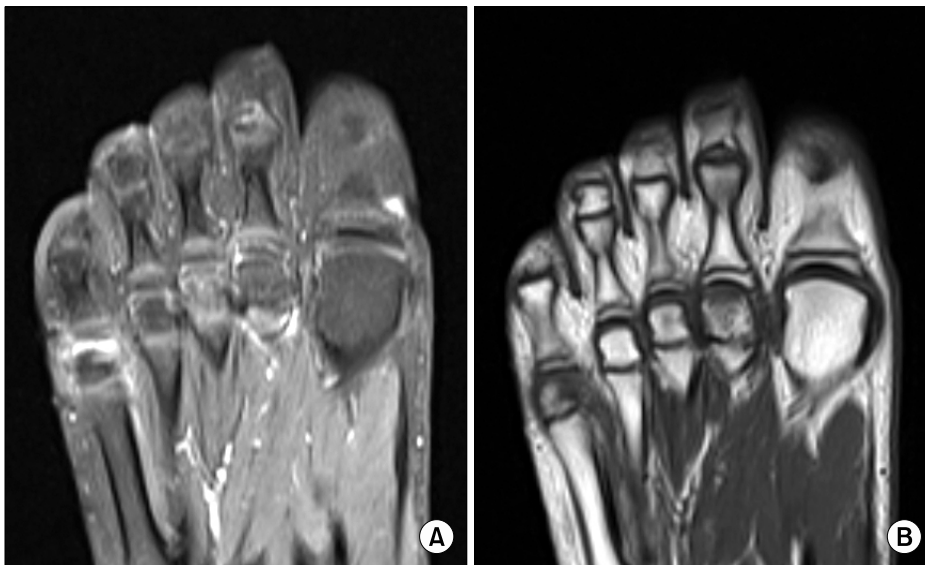


Figure 4. Magnetic Resonance Imaging (MRI) images of the right Foot. MRI shows focal low T1 signal intensity (A) and high T2 signal intensity (B) at the head of the second and fifth metatarsal bone, consistent with bone marrow edema. Scanty effusion is seen at the second and fifth metatarsophalangeal joint.

체와 항 RNP 항체를 혈청학적 특징으로 하고 류마티스관절염, 경피증, 전신홍반루푸스, 다발성 근염의 임상 양상을 약간씩 포함하고 있는 중첩증후군(overlapping syndrome)으로 주로 성인에게 나타나며, 소아에서 드물게 보고되고 있다 (4,5).

혼합결합조직병의 진단은 임상적 양상과 혈청학적 검사로 이루어지게 되며 이를 바탕으로 Sharp, Kasukawa, Alarcon-Segovia 등이 진단 기준을 제시하였다 (1,3,4). 소아기 MCTD의 진단 기준으로는 Kasukawa의 기준을 가장 흔히 사용한다. 다른 기준들에 비해 더욱 제한적이고, 균질성이 높기 때문이다 (6). 본 증례도 Kasukawa의 기준을 만족하여 혼합결합조직병으로 진단할 수 있었다. 성인 혼합결합조직병 환자에게서는 관절염(93%)과 레이노 현상(85%)이 가장 흔한 임상 증상이다 (5,6). 피로감, 전신홍반루푸스 발진, 발열, 피부근염 발진, 피하 결절, 탈모, 건조증후군 등의 증상을 보일 수 있다. 또한, 다양한 장기를 침범하는 것이 알려져 있는데, 폐동맥 고혈압이 사망율을 증가시키는 치명적인 임상상으로 알려져 있다. 소아기 혼합결합조직병은 혈청학적 소견이나 관절통, 레이노 현상, 관절염과 손의 부종 등의 임상상의 빈도는 성인형과 비슷하

지만, 폐고혈압이 소아기 혼합결합조직병에서는 적기 때문에 성인 혼합결합조직병보다 사망률이 낮다고 알려져 있다. 따라서, 질병의 관해가 흔하지는 않지만, 비교적 좋은 결과를 보였다고 보고하였다 (6).

레이노 현상은 주로 손과 발에 잘 나타나며, 혀에 나타나는 경우는 매우 드물다. 국외에서는 경피증에 동반된 혀의 레이노 현상에 관련한 보고가 몇 예가 있었으나, 국내에서는 혀에 발생한 레이노 현상은 아직 보고된 바가 없다 (7,8). 혀의 레이노 현상은 결합 조직 병의 증상으로 알려져 있으며, 혀 색의 변화, 말더듬증, 혀 궤양 등을 동반하기도 하지만, 주로 급성기에 잠시 나타나기 때문에 진단이 지체되는 경우가 많아 환자 진찰시에 주의를 요한다 (7).

혼합결합조직병의 치료에서 무작위 임상 연구가 시행되지 않아 현재는 치료에 대한 지침이 없는 상태이나, 대개는 전신홍반루푸스, 경피증, 다발성 근염에서 효과가 있었던 치료들을 시행한다. 주 증상인 레이노 현상을 치료하기 위해서는 레이노 현상을 유발하는 환경을 회피하는 것과 아울러 칼슘 통로 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, prostaglandin E1과 같은 혈관 확장제를 사용할 수 있다. 또한, 혼합결합조직병에 있어 동반된 증상에 따라 스테로이

드, 비스테로이드성 항염제, hydroxychloroquine도 사용해 볼 수 있다. 그리고 일부에서는 cyclophosphamide 혹은 methotrexate 같은 약제들도 시도한 바 있다 (6,9). 본 소아 증례에서도 칼슘 통로 차단제, 저용량 스테로이드 및 hydroxychloroquine을 사용하여 환자의 임상상이 호전됨을 관찰할 수 있었다.

요 약

혼합결합조직병은 주로 성인에게 나타나며 소아에게서는 보고된 예는 매우 드물며, 혼합결합조직병에서 흔히 관찰되는 레이노 현상이 허에 발생한 증례는 국내에 보고된 바 없다. 이에 저자들은 허에 발생한 레이노 현상과 관절염으로 방문한 10세 여아에서 진단한 소아기 혼합결합조직병 1예를 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972;52:148-59.
2. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042-8.
3. Alarcon-Segovia D, Villareal M. Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. p. 33-40, Amsterdam, Excerpta Medica, 1987.
4. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. p. 41-8, Amsterdam, Excerpta Medica, 1987.
5. Grader-Beck T, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:465-81.
6. Mier RJ, Shishov M, Higgins GC, Rennebohm RM, Wortmann DW, Jerath R, et al. Pediatric-onset mixed connective tissue disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:483-96.
7. Bridges MJ, Kelly CA. Raynaud's phenomenon affecting the tongue of a patient with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2002;61:472.
8. Rosato E, Salsano F. Raynaud phenomenon of the tongue in a patient with scleroderma. *J Clin Rheumatol* 2010; 16:201.
9. Tiddens HA, van der Net JJ, de Graeff-Meeder ER, Fiselier TJ, de Rooij DJ, van Luijk WH, et al. Juvenile-onset mixed connective tissue disease: longitudinal follow-up. *J Pediatr* 1993;122:191-7.