

## 본태성 혈소판 증가증에 의해서 발생한 이차성 통풍 1예

김영민 · 이소라 · 이지은 · 임도형 · 김 일 · 박건우 · 이순일

단국대학교 의과대학 내과학교실

### A Case of Secondary Gout Associated with Essential Thrombocythemia

Young Min Kim, Sora Lee, Ji Eun Lee, Do Hyoung Lim, Il Kim, Keon Woo Park, Soon Il Lee

Department of Internal Medicine, Dankook University Medical College, Cheonan, Korea

Gouty arthritis is a metabolic disorder characterized by hyperuricemia, deposition of monosodium urate crystal in the joints, and recurrent episodes of acute inflammatory arthritis. Depending on the actual causes of hyperuricemia, gout is classified as primary or secondary gout. In myeloproliferative neoplasms, a turnover of nucleic acids is greatly augmented and therefore the blood concentration of uric acid may be markedly increased. But an

acute attack of gout is extremely rare in patients with myeloproliferative neoplasms. Essential thrombocythemia, one of the myeloproliferative neoplasms, is characterized by megakaryocytic hyperplasia in bone marrow and marked thrombocytosis. We report a case of secondary gout in a 66-year-old man with essential thrombocythemia. **Key Words.** Secondary gout, Essential thrombocythemia, Myeloproliferative neoplasm

### 서 론

통풍성 관절염은 고요산혈증으로 인해 만들어진 요산 결정체가 관절의 활액막, 연골 및 관절주위조직에 침착하여 염증을 일으키는 질환이다. 비만, 과량의 알코올 섭취, 대사증후군, 신기능 장애, 약물 등 다른 원인에 의해 발생한 고요산혈증이 일으킨 통풍을 이차성 통풍이라고 한다 (1). 이차성 통풍은 다양한 질환들에 의해 유발될 수 있으며 골수증식성종양도 한 원인으로 알려져 있다.

본태성 혈소판 증가증은 혈소판의 현저한 증가를 특징으로 하며, 조혈모세포의 이상으로 혈소판 증가가 초래되는 골수증식성종양의 하나이다. 이러한 본태성 혈소판 증가는 혈소판 증가로 인하여 각 조직에 미세혈관 폐색을 일으키기도 하고, 혈소판 기능 이상으로 출혈성 질환도 일으킬 수 있다 (2). 저자들은 본태성 혈소판 증가증에 의해서

발생한 이차성 통풍 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 자:** 66세 남자

**주 소:** 오른쪽 무릎관절, 오른쪽 팔꿈치관절 및 왼쪽 3번째 손가락 근위지절간관절의 통증 및 종창

**현병력:** 환자는 6년 전 혈소판 증가증을 주소로 골수조직 검사 시행 후 본태성 혈소판 증가증을 진단받고 3년간 본원 혈액종양내과에서 통원치료 받던 중 자의로 치료를 중단하였다. 내원 1주일 전 건강검진으로 시행한 혈액검사에서 혈소판 증가증 및 백혈구 증가증 보여 본원으로 의뢰되었고, 정밀검진위해 입원하였다. 3년 전부터 간헐적으로 발생하는 다발성 관절통 및 종창으로 개인병원에서 증상 조절을 하였으나 지속적인 치료를 하지는 않았다고 했다. 입원 3일째 고열과 함께 우측 무릎관절, 우측 팔꿈치관절 및 왼쪽 3번째 손가락 근위지절간관절의 통증 및 종창이 발생하였다.

**과거력:** 7년 전 버거병으로 왼쪽 4번째 발가락 절단 수술, 4년 전 고혈압 진단받고 현재까지 칼슘통로 차단제 복용

<접수일 : 2011년 7월 14일, 수정일 : 2011년 8월 11일, 심사통과일 : 2011년 8월 12일>

통신저자 : 이 순 일

충남 천안시 안서동 산16-5번지  
단국대학교 의과대학 내과학교실  
E-mail : avnrt@hanmail.net

중이며 3년 전 알코올성 간질환을 진단받았다. 그 외 당뇨, 결핵, 간염 및 외상의 병력은 없었다.

**사회력:** 1일 알코올 100 그램의 음주력, 30갑년의 과거 흡연력.

**가족력:** 특이 사항 없음.

**신체검사:** 증상 발생 당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박 110회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 38.3°C이었다. 신체질량지수 19.9 kg/m<sup>2</sup> (신장 163 cm, 체중 53 kg) 이었다. 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 두경부 및 흉부 진찰에서 특이소견은 없었고, 복부 진찰에서 간이나 비장의 비대 소견은 보이지 않았다. 관절 진찰에서 오른쪽 무릎관절, 오른쪽 팔꿈치관절 및 왼쪽 3번째 손가락 근위지절간관절의 종창, 열감 및 압통이 있었으며 통증으로 인해 움직임이 제한되었다.

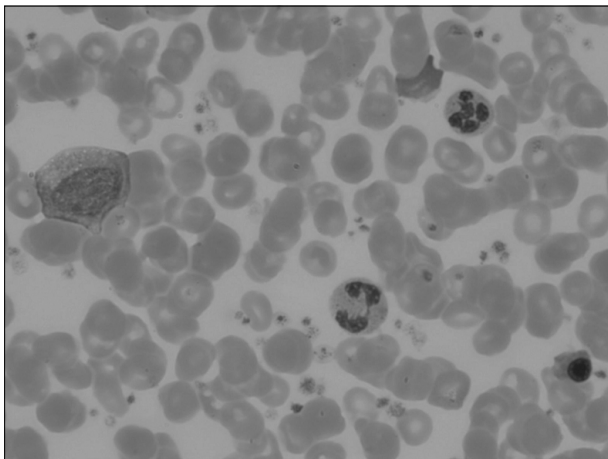
**검사실 소견:** 말초 혈액검사에서 백혈구 25,540/mm<sup>3</sup>, 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 989,000/mm<sup>3</sup>이었고, 백혈구 감별계산

에서 골수구 2%, 후골수구 2%, 대상호중구 2%, 분엽호중구 78%, 림프구 10%, 단핵구 2%, 호산구 2%, 호염기구 2%이었다. 말초 혈액도말검사에서 적혈구는 정상혈구성 정상색소성 이었으며, 호중구의 좌방이동 및 혈소판 증가 소견을 보였고, 백적혈모구증(leukoerythroblastosis)이 관찰되었다(그림 1). 증상 발생 당시 C-반응단백은 0.65 mg/dL (정상치 0.00~0.50 mg/dL) 이었으나 지속적 고열로 24시간 뒤 시행한 추적 검사에서는 20.14 mg/dL로 증가하였다. 요산 10.5 mg/dL (정상치 3.4~7.0 mg/dL), LDH 666 IU/L (정상치 240~480 IU/L)으로 증가 되어 있었고, 크레아티닌 0.97 mg/dL, AST 25 IU/L, ALT 21 IU/L, 총 빌리루빈 0.39 mg/dL을 포함한 다른 생화학 검사 및 소변검사는 정상이었다. 류마티스 인자 및 항핵항체 검사는 음성이었다.

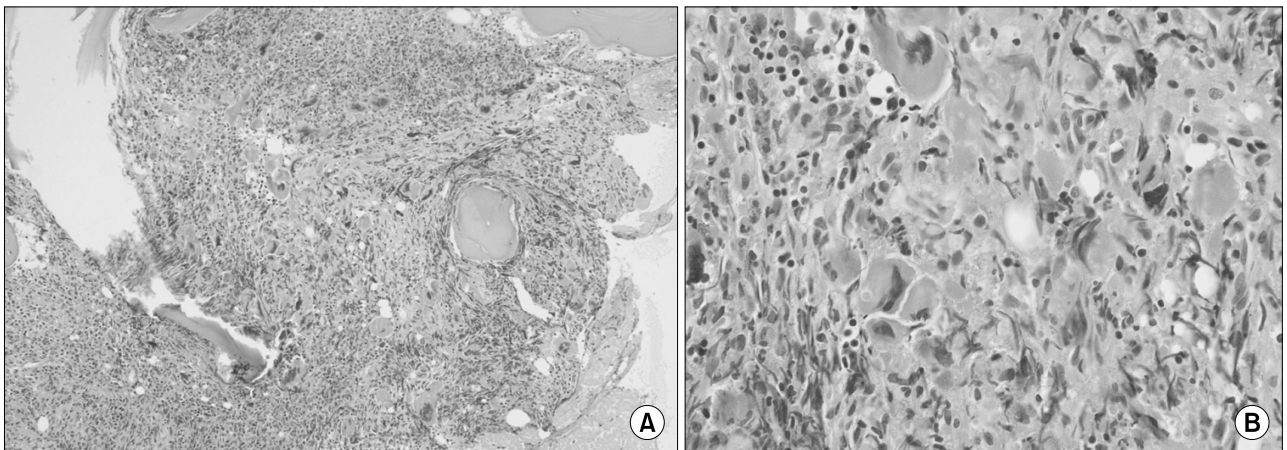
**방사선 소견:** 양쪽 무릎관절, 팔꿈치관절 및 손가락의 단순 방사선 사진에서 관절의 골미란 소견은 보이지 않았다. 복부 컴퓨터 단층 촬영에서는 경도의 비장비대가 관찰되었다.

**천자액 검사:** 오른쪽 무릎관절에서 소량 흡인하였다. 배양 검사에서 동정된 균은 없었고, 광학현미경 검사에서 염증세포와 요산결정들이 관찰되었다.

**치료 및 경과:** 본태성 혈소판 증가증과 간헐적으로 발생한 관절통 및 종창의 병력, 혈청 요산 증가, 천자액에서 요산 결정 확인 등의 소견을 고려해 볼 때, 골수증식성종양의 하나인 본태성 혈소판 증가증에 의해서 발생한 급성 통풍성 관절염을 의심하였다. 급성증상을 완화시키기 위해 비스테로이드항염제, colchicine (1.2 mg)을 경구로 투여하였다. 좌방이동을 동반한 호중구 증가증, 증상 발생 전 골수 검사를 시행한 점 때문에 화농성 관절염이나 패혈증에 의한 전신증상을 배제할 수 없어 항생제를 같이 투여하였다. 혈액 및 관절액 배양검사에서 동정된 균은 없었고, 광학현미경 검사에서 특징적인 요산결정을 관찰하여 통풍으로 진단하였다. 비스테로이드항염제, colchicine 치료에도 입



**Figure 1.** The peripheral blood smear shows leukoerythroblastosis and increased numbers of platelets.



**Figure 2.** Microscopically, (A) the bone marrow shows hypercellular marrow with fibrosis (H&E, ×100) and (B) megakaryocytic hyperplasia with frequent distorted forms (H&E, ×400).

상증상의 큰 호전이 없어 통풍 진단 후 프레드니솔론(15 mg/day)을 7일간 추가 투여하였다. 임상증상은 신속히 호전되었고 추적 혈액검사에서 C-반응단백 0.14 mg/dL로 정상화 되었다. 급성 통풍성 관절염의 증상이 소실 된 후 allopurinol (200 mg)을 처방하였다. 골수조직검사결과 세포 충실도는 80%, 거대핵세포의 수는 상당히 증가되어 있었고, 6년 전 시행한 골수조직검사에서는 관찰되지 않던 거대핵세포의 이형성 변화 및 중등도의 성긴결합조직(loose connective tissue) 증가와 reticulin 염색에서 약간의 망상섬유(reticulin fiber) 증가 등 grade 0~1의 섬유화 소견이 관찰되었다(그림 2). JAK2 V617F 돌연변이가 검출되었으며 BCR-ABL 재배열은 없었고, 염색체 검사에서 정상 핵형이었다. 검사 소견을 종합하여 본태성 혈소판 증가증 후 일차골수섬유증의 전섬유화 단계로 진단하였고, hydroxyurea (1,000 mg) 처방 후 퇴원하였다. 환자는 현재 급성 통풍의 재발 및 혈소판 증가증, 백혈구 증가증은 없는 상태로 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

통풍성 관절염은 전체 인구의 1% 정도 이환되어 있는 전신적 대사 장애이다 (1). 발병 기전은 퓨린 대사의 장애로 요산이 과잉 생성되거나 요산 배설의 감소로 인해 고요산혈증이 나타나고, 이에 이차적으로 만들어진 요산 결정체가 관절의 활액막, 연골 및 관절주위조직에 침착하여 염증을 일으키는 것으로 설명되고 있다 (3). 통풍성 관절염은 고요산혈증이 특징인 질환이지만, 통풍의 진단에 고요산혈증이 필수적이지는 않으며, 급성 통풍 환자의 약 40%에서는 통풍발작 시 정상 혈중 요산 농도를 보이는 것으로 보고되었다 (4-6). 통풍의 확진은 편광 현미경을 통해 관찰한 관절액에서 음성 이중굴절성을 보이는 바늘모양의 요산 결정체를 확인하는 것이다. 통풍은 고요산혈증이 발생하는 원인에 따라 일차성과 이차성으로 나뉜다. 일차성 통풍은 고요산혈증을 일으킬만한 다른 기저질환이 없는 상태에서 발생하며, 대부분에서 신장의 요산 배설 감소와 연관되어 있다. 이차성 통풍은 다른 기저질환이나 약물 등의 원인에 의해 발생한 고요산혈증이 일으킨 통풍으로 정의된다 (1,4). 골수증식성종양은 이차성 통풍의 한 원인이다. 골수증식성종양은 핵산의 대사회전이 증가되어 있기에 혈액 중에 요산을 포함한 퓨린 대사체가 과도하게 축적되며 흔히 고요산혈증을 일으킨다. 하지만 통풍의 발생은 흔하지 않다. 전형적인 일차성 통풍은 여성보다 남성에서 약 7~8배가량 우세하게 발생하나, 골수증식성종양에 의해서 발생한 이차성 통풍은 이러한 남자 우세가 덜하며, 발생 시기도 약 10~15년가량 늦은 60대 이후에 주로 발생한다. 또한 요로결석이나 통풍성 결절(tophi)의 발생이 더 흔하다 (7,8). 치료는 비스테로이드항염제, colchicine, 스테로이드, 요산 합성 억제제인 allopurinol과 요산 배설 촉진제인 probenecid 등을 사용하는 전형적인 일차성 통풍의 치료와 다

르지 않으나 일차성 통풍에 비해 치료에 대한 반응이 덜하다. 따라서 이차성 통풍을 일으키는 기저질환을 우선 치료하는 것이 통풍의 조절에 중요하다 (8).

골수증식성종양 중 하나인 본태성 혈소판 증가증은 특별한 원인 없이 조혈모세포의 이상으로 혈소판의 현저한 증가가 초래되는 질환이다. 여자에서 더 흔히 발생하며, 미국 자료에 따르면 연간 인구 십만 명당 발생률은 2.54명 정도였다. 하지만 JAK2 유전자 변이 검사의 도입으로 진단 과정이 정확하고 수월해지면서 등록 환자 수는 더욱 증가할 것으로 예상된다 (9).

JAK2 V617F 유전자 변이는 exon 14번이 점돌연변이에 의해 codon 617부위에서 valine이 phenylalanine으로 치환된 것으로, 만성골수증식성종양에서 다인성 조혈성장인자 수용체(multiple hematopoietic growth factor receptor)의 신호 전달에 중요 역할을 하는 세포질 티로신키나제와 관련된 유전자 변이이다. 2005년 첫 보고들 이후 많은 연구들에서 진성 적혈구 증가증, 본태성 혈소판 증가증, 일차성 골수 섬유화증 등에서 다양한 빈도로 보고되고 있으며, 특히 진성 적혈구 증가증의 경우 95%에서 관찰되어 BCR-ABL에 버금가는 진단적 의의가 있는 유전자 변이로 인식되고 있다 (10). 이에 따라 골수증식성종양에 대한 2008년 WHO 분류에서는 JAK2 V617F 돌연변이를 클론 표지자로 진단 항목에 포함하였다.

본태성 혈소판 증가증의 증상은 체중감소, 발한, 무력감 등의 일반적인 암성증식에 의한 소모적 전신 증상과 함께 혈소판의 증가로 인한 뇌혈관이나 관상동맥 등의 혈관 폐색이나, 혈소판 기능이상으로 인한 출혈성 경향으로 나타나기도 하지만 무증상으로 우연히 혈액검사에서 발견되는 경우가 더 많다. 치료 목표는 단기간으로는 혈소판 수를 정상화시키고 질병과 연관된 증상을 완화시키면서 치료로 인한 부작용을 최소화하는 것이며, 장기적으로는 정상으로 감소된 혈소판 수를 지속적으로 유지시키고 혈전 및 출혈성 합병증 또는 골수섬유증이나 급성백혈병 등으로의 질병 전환을 예방하는 것이다 (9). 일부 환자에서는 드물게 수년 후 골수 섬유화로 진행한다. 혈소판이 증가하는 골수증식성종양 중 본태성 혈소판 증가증은 혈소판 증가증이 동반된 일차골수섬유증의 전섬유화 및 초기 섬유화 단계와의 감별이 중요하다. 혈소판 증가증을 동반한 초기 일차골수섬유증은 본태성 혈소판 증가증에 비해 골수섬유화로 진행률이 높고 생존율이 더 낮으며 진단에 따른 치료전략이 다르기 때문이다 (11-13). 본태성 혈소판 증가증은 골수조직검사에서 크고 거대하며 세포질의 양이 풍부하고 핵은 과분열된 거대핵세포가 증가하고 호중구 및 적혈구 생성 증가나 좌방이동이 없으나, 일차골수섬유증의 전섬유화 및 초기 섬유화 단계는 비전형적인 거대핵세포가 특징적으로 보이고 과립구 증식에 따른 골수 세포충실도 증가와 적혈구 조혈 감소가 동반되며 백적혈모구증, 혈청 LDH 증가, 빈혈, 비장종대 중 두가지 이상의 소견을 보이는 것

이 두 질환의 주요 감별점이다 (14).

본 증례를 통해, 만성 골수증식성종양을 가진 환자를 진단 및 치료할 때에는 드물지만 통풍성 관절염 발생의 가능성을 염두에 두어야 하며, 관절의 통증 및 종창에 대하여 정기적인 검진이 환자 치료에 있어 도움이 됨을 알 수 있었다.

## 요 약

골수증식성종양은 이차성 통풍의 한 원인이다. 본태성 혈소판 증가증에서 골수섬유화를 보이는 경우는 드물고, 통풍성 관절염이 발생한 예는 없었다. 저자들은 본태성 혈소판 증가증에 의해서 발생한 이차성 통풍 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- Schlesinger N. Diagnosis of gout: clinical, laboratory, and radiologic findings. *Am J Manag Care* 2005;11 Suppl 15: S443-50.
- Park MR, Im JY, Jung JS, Jung MJ, Kim TW, Hong YM, et al. A case of essential thrombocythemia in a patient with Behçet's disease. *Korean J Med* 2010;78:776-9.
- Agudelo CA, Wise CM. Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:234-9.
- Gupta SJ. Crystal induced arthritis: an overview. *J Indian Rheumatol Assoc* 2002;10:5-13.
- Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr. Serum urate during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:2265-6.
- Logan JA, Morrison E, McGill PE. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis* 1997;56:696-7.
- Yü TF. Secondary gout associated with myeloproliferative diseases. *Arthritis Rheum* 1965;8:765-71.
- Pavithran K, Thomas M. Chronic myeloid leukemia presenting as gout. *Clin Rheumatol* 2001;20:288-9.
- Bang SM, Kim HY, Kim HJ, Kim HJ, Won JH, Kim BS, et al; Korean Myeloproliferative Neoplasm Working Party. Diagnostic and therapeutic guideline for myeloproliferative neoplasm. *J Korean Med Assoc* 2011;54:112-26.
- Tefferi A. JAK2 mutations in polycythemia vera: molecular mechanisms and clinical applications. *N Engl J Med* 2007;356:444-5.
- Kvasnicka HM, Thiele J. The impact of clinicopathological studies on staging and survival in essential thrombocythemia, chronic idiopathic myelofibrosis, and polycythemia rubra vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32: 362-71.
- Thiele J, Kvasnicka HM. Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann Hematol* 2003;82:148-52.
- Thiele J, Kvasnicka HM. Clinicopathological criteria for differential diagnosis of thrombocythemias in various myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:219-30.
- Brousseau M, Parot-Schinkel E, Moles M-P, Boyer F, Hunault M, Rousselet M-C. Practical application and clinical impact of the WHO histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus prefibrotic primary myelofibrosis. *Histopathology* 2010;56:758-67.