

항인지질항체 증후군에서 발생한 골수부종 증후군 1예

이경은¹ · 박현범¹ · 강지현¹ · 박동진¹ · 김태종¹ · 박용욱¹ · 신호현² · 이신석¹

전남대학교 의과대학 류마티스내과학교실¹, 영상의학교실²

A Case of Bone Marrow Edema Syndrome in a Patient with Anti-phospholipid Syndrome

Kyung-Eun Lee¹, Hyun Bum Park¹, Ji-Hyoun Kang¹, Dong-Jin Park¹,
Tae-Jong Kim¹, Yong-Wook Park¹, Hyo-Hyun Shin², Shin-Seok Lee¹

Departments of Rheumatology¹, and Radiology², Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Bone marrow edema is a common and nonspecific finding on magnetic resonance imaging (MRI) and results from various diseases including infection, inflammation, neoplasm, injury, and osteoarthritis. However, bone marrow edema syndrome (BMES) represents a distinct entity with specific clinical and imaging features such as diffuse extensions, the lack of other morphologic alterations, no history of trauma, and reversible disease courses. BMES is caused by ischemic changes, and thus, it is postulated to occur as a result of the thrombosis in a patient with primary anti-phospholipid syndrome (APS). Here, we present a case of 67-year-old

male with a history of stroke, being presented with fever of unknown origin and pain on both knees. He had high titers of IgG and IgM anti-cardiolipin antibodies which titers didn't change after 3 months. He was diagnosed as having a BMES due to typical MRI findings. After the introduction of anticoagulation, fever and joint pain were subsided. Our case suggests that BMES can develop within a patient with APS, thus early detection of differentiations is essential to avoid unnecessary treatments.

Key Words. Bone marrow edema syndrome, Antiphospholipid syndrome, Anticoagulation

서 론

골수부종(bone marrow edema)은 침범된 관절의 심한 통증과 자기공명영상의 T1 강조영상에서 침범된 부위의 저신호강도가, 지방억제 T2 강조영상에서는 고신호강도를 특징으로 하는 상태로 대부분 감염, 염증, 신생물, 손상, 관절염 등과 연관되어 발생한다 (1). 한편, 골수부종 증후군은 하나의 독립된 증후군으로 침범부위가 넓고 관절염을 의심할만한 형태학적인 변화나 외상의 병력이 없으면서 일정기간이 지나면 저절로 호전되는 것이 특징이다 (2). 과거에는 골수부종 증후군의 초기 임상 양상이 무혈

성 골괴사의 그것과 유사하여 골수부종 증후군을 무혈성 골괴사의 가역적인 초기 단계로 보는 견해도 있었으나 각 질환의 후기에는 서로 다른 임상 결과를 나타내며 골수부종 증후군은 대부분 6~12개월 후 특별한 수술적 치료 없이 회복되기 때문에 서로 다른 질환으로 보는 견해가 일반적이다 (3). 골수부종 증후군의 기전은 분명하지 않으나 허혈성 변화에 의해 발생하는 것으로 알려져 있어 항인지질항체 증후군과의 관련성을 의심해 볼 수 있다. 국내에서는 아직까지 일차성 항인지질항체 증후군 환자에서 발생한 골수부종 증후군의 사례가 없는 실정으

<Received : May 7, 2012, Revised : June 20, 2012, Accepted : June 22, 2012>

Corresponding to : Shin-Seok Lee, Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School, 5, Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-746, Korea. E-mail : shinseok@chonnam.ac.kr

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

Copyright © 2013 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.

로 저자들은 67세 남자에서 일차성 항인지질항체 증후군에 의한 골수부종 증후군의 발생을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 67세 남자

주 소: 내원 일주일 전부터 시작된 발열과 양측 무릎 통증

현병력: 일주일 전부터 발열 및 간헐적인 복부 통증이 있어 인근 병원을 방문하였으며 담낭염이 의심된다고 하여 복부 전산화 단층촬영을 시행하였으나 특이소견을 발견할 수 없었다. 추가로 시행한 흉부 X선 촬영, 요검사, 심장 초음파 검사에서도 이상소견은 보이지 않았다. 이에 경험적인 항생제로 ceftriaxone, klaricid, ciprofloxacin을 사용하였으나 증상이 호전되지 않아 isoniazid, rifampin, ethambutol의 항결핵제를 추가로 투여하였다. 그러나, 이후에도 발열이 지속되고 내원 1~2일 전부터는 양측 무릎 통증이 발생하여 본원으로 전원 되었다.

과거력, 가족력 및 사회력: 환자는 30년 전 결핵성 늑막염으로 항결핵제 치료를 받은 과거력이 있었으며, 4년 전 혈전성 뇌경색으로 치료를 받은 적이 있었으나 현재는 이에 대한 약물 치료는 하지 않고 있었다. 이전까지 류마티스 질환의 과거력은 없었고, 고혈압, 당뇨, 간염 및 외상의 병력도 없었다. 음주와 흡연은 하지 않았고 가족력에서 특이사항은 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 130/80 mmHg, 체온 38.5°C, 맥박수 68회/분, 그리고 호흡수 18회/분이었으며, 의식은 명료하였으며 공막에 황달 소견과 결막에 빈혈 소견은 보이지 않았다. 흉부 및 복부 진찰에서 특이소견은 없었다. 상·하지 근골격계 진찰에서 양측 무릎관절의 압통이 있었으나 종창이나 발적 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 4,200/mm³, 혈색소 12.4 g/dL, 혈소판 250,000/mm³였고, 적혈구침강속도와 C-반응성 단백은 각각 104 mm/hr, 11.3 mg/dL로 증가되어 있었다. 간 기능검사, 신장 기능검사, 전해질 수치는 정상

이었으며 류마티스 인자와 항핵항체는 음성이었다. IgG와 IgM 항 cardiolipin 항체는 각각 >150 GPL (정상 <20 GPL), >150 MPL (정상 <20 MPL)로 증가되어 있었고 루푸스 항응고인자와 IgG 항 β 2-glycoprotein I 항체는 음성이었다.

방사선 소견: 무릎 관절의 단순 방사선 촬영에서는 전반적으로 골밀도가 감소된 소견을 보였으며 관절강의 간격은 정상적으로 유지되었고 연골하 골절이나 골괴괴의 소견은 보이지 않았다. 단순 방사선 촬영에서는 발열이나 통증을 유발할 만한 소견이 발견되지 않아 추가로 무릎의 자기공명영상검사를 시행하였다. 지방억제 프로톤 영상에서 대퇴골 원위부, 슬개골, 경골 근위부, 비골 근위부에 걸쳐 전반적인 고신호강도가 관찰되어 골수부종 증후군으로 진단하였다(Figure 1).

치료 및 경과: 환자는 혈전성 뇌경색의 과거력이 있고 IgG와 IgM 항 cardiolipin 항체가 측정범위를 초과할 정도로 증가되어 있으며 다른 자가면역질환을 의심할 만한 소견은 없어 일차성 항인지질항체 증후군 및 이에 동반된 골수부종 증후군을 의심하고 meloxicam 하루 15 mg과 heparin 정맥투여로 치료를 시작하였다. 발열은 heparin 투여 4일째부터 소실되었으며 무릎 통증도 점차 호전되어 heparin을 일주일간 사용 후 warfarin으로 교체하였다. 이후 aspirin 하루 100 mg과 clopidogrel 75 mg를 추가하였다. 3개월 후에 다시 검사한 IgG와 IgM 항 cardiolipin 항체가 지속적으로 증가되어 있어 일차성 항인지질항체 증후군을 진단하였고, PT INR 2~3을 유지하면서 warfarin 복용을 2년간 지속하였다. 5년후 추적 관찰한 무릎 자기공명영상 소견상에서는 더 이상 골수부종의 소견이 관찰되지 않았다(Figure 2). 이후 환자는 7년째 외래 추적 관찰 중이며, 무릎 통증의 재발은 없는 상태이다.

고 찰

골수부종은 1959년 Curtiss와 Kincaid에 의해 처음으로 임



Figure 1. Coronal (A) and sagittal (B) proton density fat-suppressed images of the left knee showing heterogenous increased signal intensity in the patella, bilateral femoral and tibial condyles.



Figure 2. Magnetic resonance images of the left knee five years later. Coronal (A) and sagittal (B) T1-weighted images and coronal (C) and sagittal (D) fat-suppressed T2-weighted images showing normal signal intensity.

산부의 고관절에서 보고된 이후 일과성 고관절 골다공증 (transient osteoporosis of the hip), 이동성 국소적 골다공증 (regional migratory osteoporosis), 반사성 교감신경 위축증 (reflex sympathetic dystrophy)과 같은 다양한 상황에서 관찰된다고 알려져 있다 (4). 이후 자기공명영상에 임상에 도입됨에 따라 골수부종은 감염, 염증, 신생물, 손상, 관절염 등과 연관되어 비교적 흔히 관찰되는 소견으로 기전에 따라 기계적 (mechanical), 반응성 (reactive), 허혈성 (ischemic) 골수부종으로 구분된다 (2). 기계적 골수부종은 골 타박상, 미세 골절, 스트레스 골절에 의해 초래되고 반응성 골수부종은 골관절염을 비롯한 다양한 관절염, 수술 또는 종양과 관련되어 발생한다. 허혈성 골수부종의 원인으로는 무혈성 골괴사, 박리뼈연골염, 이전에 반사성 교감신경 위축증으로 불리던 복합부위통증 증후군이 있다. 과거에는 골수부종 증후군의 초기 임상 양상이 무혈성 골괴사의 그것과 유사하여 골수부종 증후군을 무혈성 골괴사의 가역적인 초기 단계로 보는 견해도 있었으나 골수부종 증후군의 경우 첫째, 무혈성 골괴사와 달리 침범부위가 훨씬 더 광범위하고 둘째, 무혈성 골괴사에서 특징적으로 나타나는 “double-line” sign이 자기공명영상에서 관찰되지 않으며 셋째, 대부분 6~12개

월 후 특별한 수술적 치료 없이 회복되기 때문에 서로 다른 질환으로 보는 견해가 일반적이다 (5).

골수부종 증후군의 병인에 대해서는 다양한 가설들이 제시되고 있으나 아직 분명하지 않은 상태이다. 1959년 Curtiss와 Kincaid는 신경 압박에 의한 가설을 제시했으며 (4), Rosen은 정맥 환류 이상에 의한 골수의 국소적 충혈과 허혈성 손상에 의한 변화라는 가설을 제시하였다 (6). 그 외에도 Noorda 등은 유해자극에 대해 국소적으로 골 형성과 재형성율이 최대 10배까지 증가되는 국부 가속도 현상 (regional accelerated phenomenon)이 발생하고 여기에 따른 골 조직의 미세손상과 미세골절이 원인이라고 하였다 (7).

하지만 이런 주장들은 증례보고에 근거한 가설들이고 골수부종 자체가 시간이 지남에 따라 저절로 호전되는 병변임을 들어 허혈성 변화에 의한 이차적인 현상이라는 가설이 가장 널리 받아들여지고 있다. 본 증례는 혈전성 뇌경색의 과거력과 반복적인 항 cardiolipin 항체의 양성 소견으로 일차성 항인지질항체 증후군으로 진단되었고 여기에 골수부종 증후군이 병발한 경우로 골수부종 증후군이 허혈성 변화에 의한 이차적인 현상임을 증명하는 증례라고 생각한다.

골수부종 증후군은 일반적으로 중년의 남성과 임신한 여

성에서 발생하고 남성과 여성의 비율은 약 3 : 1로 남성에서 호발하는 것으로 알려져 있다. 환자는 침범된 관절 부위의 통증을 주소로 내원하게 되며 주로 통증은 갑자기 시작되어 체중부하 시에 악화되고 휴식 시에 완화되는 양상을 띤다. 통증의 강도에 비해 심한 기능적 장애를 나타내며 증상 발현 후 평균 8개월 이내에 통증의 소실과 함께 정상활동이 가능할 정도로 회복되는 가역성을 특징으로 한다. 혈액 검사나 조직학적 검사는 진단과정에 필수적이지는 않고 단순방사선검사에서도 골밀도의 감소가 나타날 수 있다. 자기공명영상검사가 진단과 질병의 진행을 관찰하는데 주로 사용되는데 T1 강조영상에서는 저 신호강도를 지방억제 T2 강조영상에서는 해당부위의 고 신호강도를 나타내는 것이 특징이다. 이러한 골수부종의 특징적인 영상학적 소견은 혈관과다성과 혈관투과성의 증가를 보일 수 있는 다양한 경우에 나타날 수 있는데 이는 골수 부종의 원인이라기 보다는 허혈성 변화에 따른 이차적인 현상으로 이해된다 (8). 골수부종 증후군의 치료는 대부분 증상이 저절로 호전되기 때문에 대증적인 치료가 일반적이다. 하중보조기를 사용하거나 단순 진통제 또는 비스테로이드항염증제를 처방할 수 있고 일부에서는 pamidronate 정맥주사, 칼시토닌, 또는 iloprost 주사가 효과적이었다는 증례보고들이 있다 (1).

골수부종 증후군과 감별해야 질환들로는 무혈성 골괴사, 박리뼈연골염, 복합부위통증 증후군, 그리고 골관절염을 들 수 있다. 본 증례의 경우 자기공명영상에서 무혈성 골괴사에 특징적인 “double-line” sign이 관찰되지 않았고 항응고제 투여 후에 관절통증이 소실되었을 뿐만 아니라 추적 관찰한 자기공명영상에서 골수부종이 완전히 사라진 것으로 보아 무혈성 골괴사에 의한 골수부종은 아닌 것으로 판단하였다. 박리뼈연골염은 주로 청소년기에 나타나는 무혈성 골괴사로 본 증례와 연령이 맞지 않고 앞서 언급된 사실들로 미루어 가능성이 희박하다고 할 수 있다. 복합부위통증 증후군은 외상의 과거력 및 특징적인 피부 변화가 없고 자기공명영상에서 피부나 피하조직의 부종과 같은 변화가 없었다는 점에서 감별이 가능하였다. 본 증례의 경우 자기공명영상에서 골관절염에서 나타날 수 있는 안쪽 반월상연골판의 마모와 연골연화 소견이 관찰되었으나, 침범된 안쪽 무릎 관절뿐만 아니라 대퇴골 원위부, 슬개골, 경골 근위부, 비골 근위부 등 무릎 관절 전반에 걸쳐 골수부종의 소견이 있어 단순 골관절염에 의한 골수부종으로 보기는 어려웠다 (9). 한편, 본 환자의 경우 지속되는 발열에 대해 흉부 X선 검사, 복부 전산화 단층 촬영, 요 검사, 혈액 배양 검사, 심장 초음파 검사를 시행하였으나 특이소견을 발견할 수 없었고 경험적인 항생제 치료와 항결핵제 치료에도 불구하고 발열이 지속되어 화농성 관절염의 가능성을 염두에 두었지만 무릎관절의 종창이나 발적이 없었고 무릎관절 초음파와 자기공명영상에서 화농

성 관절염을 시사할만한 소견을 관찰할 수 없어 이의 가능성도 배제하였다.

본 증례는 일차성 항인지질항체 증후군과 골수부종 증후군이 병발한 경우로써 골수부종 증후군이 허혈성 변화에 의한 이차적인 현상임을 증명하는 좋은 증례로 볼 수 있다. 또한, 골수부종 증후군은 수술과 같은 특별한 치료 없이 저절로 좋아지기 때문에 골수부종의 여러 다양한 원인들을 감별하여 불필요한 검사와 처치를 피하도록 것이 중요하다 하겠다.

요 약

골수부종 증후군은 허혈성 변화에 의해 발생하는 현상으로 알려져 있어 항인지질항체 증후군과의 관련성을 의심해 볼 수 있다. 저자들은 불명열로 치료하던 환자에서 무릎 통증에 대한 원인을 찾던 중 일차성 항인지질항체 증후군과 이에 동반된 골수부종 증후군을 진단하였고 국내에서 이를 처음으로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Korompilias AV, Karantanas AH, Lykissas MG, Beris AE. Bone marrow edema syndrome. *Skeletal Radiol* 2009;38:425-36.
2. Hofmann S, Kramer J, Vakil-Adli A, Aigner N, Breitenseher M. Painful bone marrow edema of the knee: differential diagnosis and therapeutic concepts. *Orthop Clin North Am* 2004;35:321-33.
3. Papadopoulos ECh, Papagelopoulos PJ, Kaseta M, Themistocleous GS, Korres DS. Bone marrow edema syndrome of the knee: a case report and review of the literature. *Knee* 2003;10:295-302.
4. Curtiss PH Jr, Kincaid WE. Transitory demineralization of the hip in pregnancy. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Am* 1959;41-A:1327-33.
5. Guerra JJ, Steinberg ME. Distinguishing transient osteoporosis from avascular necrosis of the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:616-24.
6. Rosen RA. Transitory demineralization of the femoral head. *Radiology* 1970;94:509-12.
7. Noorda RJ, van der Aa JP, Wuisman PI, David EF, Lips PT, van der Valk P. Transient osteoporosis and osteogenesis imperfecta. A case report. *Clin Orthop Relat Res* 1997;337:249-55.
8. O'Hare A, Shortt C, Napier N, Eustace SJ. Bone marrow edema: patterns and clinical implications. *Semin Musculoskelet Radiol* 2006;10:249-57.
9. Phan CM, Link TM, Blumenkrantz G, Dunn TC, Ries MD, Steinbach LS, et al. MR imaging findings in the follow-up of patients with different stages of knee osteoarthritis and the correlation with clinical symptoms. *Eur Radiol* 2006;16:608-18.