

말단골용해를 동반한 일차성 비후성 골관절증 1예

이현정 · 김홍제 · 황철구 · 최재훈 · 강은진

부산의료원 내과

A Case of Acroosteolysis in Primary Hypertrophic Osteoarthropathy

Hyun Jeong Lee, Hong Jae Kim, Chul Gu Hwang, Jae Hoon Choi, Eun Jin Kang

Department of Internal Medicine, Busan Medical Center, Busan, Korea

Primary hypertrophic osteoarthropathy or pachydermoperiostosis is a rare hereditary disorder characterized by digital clubbing, pachydermia and periostosis. Its precise incidence and prevalence is still unknown due to the lack of controlled data. It occurs without any underlying causes and usually has a chronic course. Life expectancy may be of normal standards, but many patients develop multiple functional and cosmetic complications. So, it is important

to diagnose this disease at an early stage and to treat the symptomat for the quality of life. We report a case of primary hypertrophic osteoarthropathy in a 68-year-old male with clinical features such as digital clubbing and pachydermia, radiographic findings of acroosteolysis and periosteal new bone formation.

Key Words. Primary hypertrophic osteoarthropathy, Acroosteolysis

서 론

일차성 비후성 골관절증(Primary hypertrophic osteoarthropathy) 혹은 경피골막증(pachydermoperiostosis)은 곤봉지, 피부와 두피가 두꺼워지는 연조직의 변화, 골막 반응을 특징으로 하는 질환이다. 일차성 비후성 골관절증은 1868년 Friedrich에 (1) 의해 독립된 질환으로 기술되었으며 남자에게서 좀 더 흔하나 매우 드문 질환으로 정확한 발병률은 알려져 있지 않다 (2). 이차성 비후성 골관절증(secondary hypertrophic osteoarthropathy)이 종양, 폐질환, 심장질환, 소화기질환 등의 원인으로 발생하는 것과는 달리, 일차성 비후성 골관절증은 기저 질환이 없이 발생하며 유전적 경향이 있다고 알려져 있다. 저자들은 양측 무릎 관절통을 주소로 내원한 68세 남자에서 말단골용해(acroosteolysis) 소견을 동반한 일차성 비후성 골관절증을 진단하고 약물치료를 시행하였던

증례가 있어 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 68세 남자

주 소: 악화와 호전을 반복하는 양측 무릎 관절통

현병력 및 과거력: 4년 전 고혈압을 진단받고 약물 치료 중이었으며, 왼쪽 다섯 번째 손가락의 원위지골은 절단된 병력을 가지고 있었다. 청소년기 이후부터 발생한 양측 무릎 관절통으로 간헐적으로 Naproxen을 복용한 병력이 있었다. 최근 수주간의 양측 무릎 관절통의 악화로 류마티스 내과에 의뢰되었다.

가족력 및 사회력: 가족력에서 특이 사항이 없었으며 하루 한 갑의 흡연력이 있었다.

계통적 문진 및 이학적 소견: 내원 당시 생체 활력 징후는

<Received : August 2, 2012, Revised : August 12, 2012, Accepted : August 14, 2012>

Corresponding to : Eun Jin Kang, Department of Internal Medicine, Busan Medical Center, 359, Worldcup-dearo, Yonhe-gu, Busan 611-706, Korea. E-mail : jiny0122a@hanamil.net

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.

정상이었고 의식은 명료하였다. 얼굴 피부는 주름이 도드라지고 기름기를 떠는 양상이 관찰되었으며 이마 돌출이나 악전돌증(prognatism)은 관찰되지 않았다. 두피에는 주름이나 피부의 비후 등 특이소견이 관찰되지 않았다. 청색증의 양상은 없었으며, 복통, 혈변, 배변 습관의 이상 등은 없었다. 10대 이후 느껴지는 양측 손의 다한증을 호소하고 있었고, 양측 원위 수지는 곤봉 모양으로 Figure 1과 같이 비대되어 있었으며 이러한 곤봉지는 유년기 이후부터 관찰되었다고 하였다. 양측 무릎은 경한 열감, 부종과 운동제한 양상을 관찰할 수 있었다. 상하지의 레이노 증상은 호소하지 않았으며 양측 손발가락피부경화증(sclerodactyly) 등의 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 일반 혈액 검사에서 백혈구 $6,230/\text{mm}^3$, 혈색소 12.4 g/dL , 혈소판 $303,000/\text{mm}^3$ 으로 정상 범위였으며, 생화학 검사에서 혈중요소질소 14.7 mg/dL , 크레아티닌 1.0 mg/dL , 칼슘 9.2 mg/dL , 인 3.1 mg/dL , glucose 96 mg/dL , AST 16 IU/L , ALT 27 IU/L , total bilirubin 0.71 mg/dL , direct bilirubin 0.15 mg/dL , ALP 109 IU/L 이었다. HBs 항원, HBs



Figure 1. Digital clubbing on both hands and the amputated 5th mid phalanx of left hand are seen.

항체, HCV 항체는 모두 음성이었다. 전해질 검사는 정상 소견이었다. C-반응성 단백은 16.5 mg/L ($0 \sim 5 \text{ mg/L}$), 적혈구 침강속도는 55 mm/hr ($0 \sim 15 \text{ mm/hr}$)로 상승 소견을 보였다. 류마티스인자, 항핵항체, 항-Scl-70 항체, 항-centromere 항체, 항-RNP 항체는 모두 음성이었고 갑상선 호르몬 검사에서 TSH $3.68 \mu\text{IU/mL}$, free T4 1.29 ng/dL 으로 정상 소견을 보였다. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)은 210 ng/mL 으로 정상 범위였으며 VDRL은 음성이었다.

방사선학적 소견: 흉부 엑스선 촬영 및 심장 초음파에서는 특이 소견이 발견되지 않았다. 양측 손의 엑스선 촬영에서 Figure 2A와 같이 말단골용해 소견이 관찰되었다. 양측 무릎 및 경골의 엑스선 촬영에서는 Figure 2B와 같이 경골 주위에 불규칙한 경계를 갖는 피질골의 증식이 관찰되었다. Tc-99m HDP를 이용한 골스캔 검사에서 Figure 3과 같이 근위 경골에 동위 원소의 흡수가 증가된 소견이 관찰되었다.

임상 경과: 곤봉지를 유발할 수 있는 중양, 폐질환, 심장질환, 소화기질환은 관찰되지 않았으며 말단비대증을 시사하는 임상 양상도 관찰되지 않았다. 또한 말단골용해를 유발할 수 있는 전신성 경화증, 건선 등의 임상 양상도 관찰되지 않았다. 유년기부터 관찰된 곤봉지, 피부의 비후, 골막 반응, 관절통, 말단골용해 소견 등을 종합하여 일차성 비후성 골관절증에 말단골용해가 동반된 증례로 진단할 수 있었으며, 이후 비스테로이드성 항염증제 및 colchicine 0.6 mg 를 하루 2회 투여하였다. 약물 복용을 시작한 후 4주째 환자의 관절통은 호전된 양상이나 추가적인 임상 증상 및 C-반응성 단백 수치의 변화, 말단골용해 소견의 진행 여부 등의 확인을 위해 지속적인 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

일차성 비후성 골관절증은 주로 남성에서 호발하는 유전성 질환으로 상염색체 우성 및 열성 유전, 성염색체 연관 유전이 모두 관여될 수 있으며, 1/3의 환자에서 가족력을 갖고 있다고 알려져 있으나 코호트 수가 많지 않아 정확한

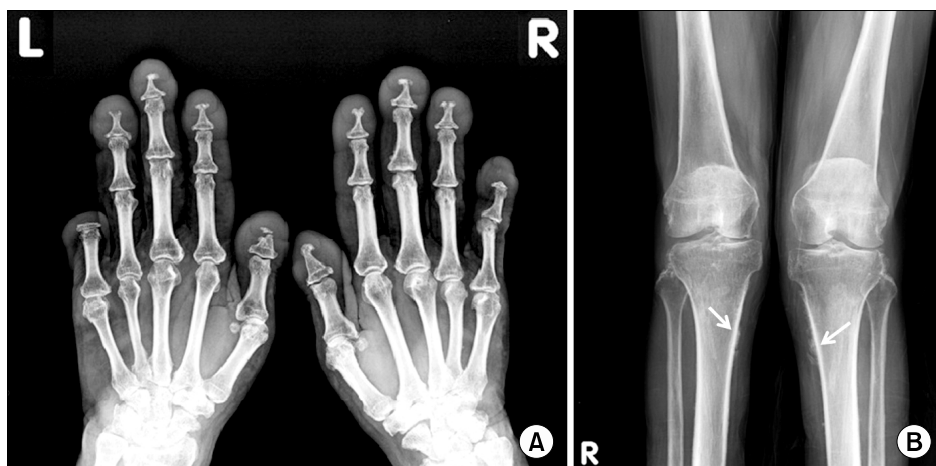


Figure 2. (A) Plain radiograph of both hands demonstrate acroosteolysis. Extensive bone lysis of distal phalanges with bases for the preservation are seen. (B) Plain radiograph of lower extremities shows irregular linear cortical thickening of both proximal tibia (white arrows) and periosteal new bone formation.



Figure 3. Tc-99m HDP scan finding shows diffuse and symmetrical increased uptakes of radionuclide in a linear pattern along the periosteal surfaces of both proximal tibia.

발병률이나 가족성 재발률은 확립되어 있지 않다 (2,3).

일차성 비후성 골관절증의 임상 증상은 곤봉지, 피부와 두피의 비후, 다한증, 골막 반응, 관절통 등으로 나타날 수 있다. 곤봉지는 동일 연령에 발현되는 것은 아니며 질환의 활성기에 걸쳐조직이 성장하여 손톱 상 조피가 비대되어 발생한다. 피부는 피지선의 과활동으로 지루가 나타나고 전신적 피부가 두터워지면서 뇌화상두피(cutis verticis gyrata)가 나타나지만 비활성기에는 오히려 정상이거나 얇은 피부소견을 보인다. 다한증은 손바닥, 발바닥 등에 나타날 수 있고 비활성기에는 감소한다고 알려져 있다 (4). 약 76% 환자에서 과거에 관절통이 있었음을 호소하며 모든 관절에서 발생할 수 있고, 천천히 지속적으로 악화되나 호전되지는 않는다 (4). 1935년에 Touraine 등 (5)은 일차성 비후성 골관절증을 임상양상에 따라 피부와 두피의 비후와 골막 비후를 동반한 완전형(complete form), 두피를 침범하지 않는 불완전형(incomplete form), 곤봉지와 피부의 비후 소견은 있으나 골막 반응은 없는 잠재형(forme fruste)으로 분류하기도 하였다.

병인 기전은 아직 확립되어 있지 않으나 미세혈관장애 등이 원인으로 제시되고 있다. 혈관내피세포, 섬유모세포, 골모세포 등이 활성화되어 결합조직이 비후되는데 이러한 기전에 VEGF (vascular endothelial growth factor)가 중요한 역할을 하는 것으로 보고된 바 있으며 (6), HPGD (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase)의 mutation이 질환의 발생에 관여한다는 보고도 있었다 (7).

방사선학적 소견이 진단에 도움이 될 수 있는데 활성기에는 골스캔 검사가 유용하며 불활성기에는 엑스선 촬영에서 신생골 형성 등의 골막 반응을 확인할 수 있고 MRI도 도움이 되는 것으로 알려져 있다 (8). 장기간 지속된 곤

봉지에서 뼈의 리모델링이 발생하여 엑스선 촬영상 말단 골용해 소견이 드물게 보이기도 한다 (9). 말단골용해는 일차성 비후성 골관절증에서 수지 골막의 말초 혈류량의 감소에 의해 발생한다는 보고가 있었으나 (10) 이차성 비후성 골관절증에서도 말단골용해가 동반되었다는 보고도 있었으며 (11) 정확한 기전은 알려져 있지 않다.

일차성 비후성 골관절증은 중앙, 폐질환, 심장질환 등에 의한 이차성 비후성 골관절증, 말단비대증, 갑상샘 말단병, 매독성 골막염 등과의 감별 진단이 필요하다 (7). 본 증례에서는 이마 돌출, 악전돌증, IGF-1의 증가 등의 소견이 없어 말단비대증을 배제하였으며, 갑상선 호르몬 검사 및 VDRL 검사가 정상 소견이면서 갑상선 이상이나 매독으로 인한 임상 양상이 관찰되지 않아 갑상샘 말단병, 매독성 골막염을 배제할 수 있었다. 또한 말단골용해를 유발할 수 있는 전신성 경화증이나 건선 등의 임상 양상도 관찰되지 않아 말단골용해를 동반한 일차성 비후성 골관절증으로 진단할 수 있었다.

일차성 비후성 골관절증의 치료는 관절통 등의 증상 조절을 위해 비스테로이드성 항염증제, colchicine, 관절강 내 스테로이드 주입, pamidronate 혈관 내 주사를 시도할 수 있다 (7). 피부 병변의 교정을 위해 성형 수술을 고려할 수 있으며 지속적인 활막염과 관절의 종창 소견으로 내시경적 활막 제거술을 시행하였다는 보고가 있었다 (12).

본 증례는 곤봉지, 피부의 비후, 골막 반응이 있었으나 두피는 침범하지 않은 불완전형에 속하는 양상을 보였다. 일차성 비후성 골관절증은 비염증성 관절염 소견을 보이며 C-반응성 단백은 정상 범위에 속한다는 보고가 있었으나 (13), 다른 염증성 질환의 증거가 없이 C-반응성 단백질의 증가를 동반한 일차성 비후성 골관절증의 증례도 보고된 바가 있다 (14). 본 증례의 경우도 감염이나 다른 염증성 질환의 증거가 없이 C-반응성 단백질의 경한 상승이 관찰되어, 일차성 비후성 골관절증의 병태 생리 및 경과에 있어 염증성 변화의 역할에 대한 연구가 추후 필요할 것으로 생각된다. 또한 말단골용해 소견은 전신성 경화증, 건선 관절염, 레이노 현상, 만성 통풍 등의 류마티스 관련 질환, 폴리염화비닐 관련 직업, 외상, 동상 등의 외부 손상 등에 의해서 주로 발생하는 것으로 알려져 있었으나 (15) 본 증례와 같이 드물게 일차성 비후성 골관절증에서 동반되는 경우가 있어 감별 진단을 할 때 유념해야 할 것으로 생각된다. 일차성 비후성 골관절증은 주로 증례 중심으로 보고되고 있고 말단골용해를 동반한 일차성 비후성 골관절증은 이전의 국내 보고가 없으며, 향후 이러한 증례 보고를 통해 일차성 비후성 골관절증 및 말단골용해의 병인 기전을 연구하는 것에 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

일차성 비후성 골관절증은 원인이 될만한 기저 질환이 없이 곤봉지, 피부와 두피가 두꺼워지는 연조직의 변화와

골막 반응을 특징으로 하는 드문 유전 질환으로, 저자들은 말단골용해 소견을 동반한 일차성 비후성 골관절증을 진단하고 약물치료를 시행하였던 증례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

References

1. Friedreich N. Hyprstose es gesmmten skelettes. *Arh Pathol Ant* 1868;43:83-7.
2. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, Lachman RS, Rimoin DL, Dallapiccola B. Pachydermoperiostosis: an update. *Clin Genet* 2005;68:477-86.
3. Martínez-Lavín M, Vargas AS, Cabré J, Nava A, Silveira LH, Amigo MC, et al. Features of hypertrophic osteoarthropathy in patients with POEMS syndrome: a metaanalysis. *J Rheumatol* 1997;24:2267-8.
4. Jajic Z, Jajic I, Nemcic T. Primary hypertrophic osteoarthropathy: clinical, radiologic, and scintigraphic characteristics. *Arch Med Res* 2001;32:136-42.
5. Touraine A, Solente G, Golé L. Un syndrome osteodermopathique: la pachydermie plicaturee avec pachyperostose des extremités. *Presse Med* 1935;43:1820-4.
6. Silveira LH, Martínez-Lavín M, Pineda C, Fonseca MC, Navarro C, Nava A. Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:57-62.
7. Poormoghim H, Hosseynian A, Javadi A. Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Rheumatol Int* 2012;32:607-10.
8. Paik MH, Lee BY, Lee KH, Song KS, Kim JW, Min KO. Pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy): case report. *J Korean Radiol Soc* 2002;47:533-8.
9. Pineda CJ, Guerra J Jr, Weisman MH, Resnick D, Martinez-Lavin M. The skeletal manifestations of clubbing: a study in patients with cyanotic congenital heart disease and hypertrophic osteoarthropathy. *Semin Arthritis Rheum* 1985;14:263-73.
10. Hedayati H, Barmada R, Skosey JL. Acrolysis in pachydermoperiostosis. Primary or idiopathic hypertrophic osteoarthropathy. *Arch Intern Med* 1980;140:1087-8.
11. Joseph B, Chacko V. Acro-osteolysis associated with hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and pachydermoperiostosis. *Radiology* 1985;154:343-4.
12. Lee J, Kim H, Hwang JW, Noh JW, Ahn JK, Koh EM, et al. Arthroscopic synovectomy in a patient with primary hypertrophic osteoarthropathy. *J Korean Rheum Assoc* 2008;15:261-7.
13. Cooper RG, Freemont AJ, Riley M, Holt PJ, Anderson DC, Jayson MI. Bone abnormalities and severe arthritis in pachydermoperiostosis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:416-9.
14. Kwon MH, Joung CI. Pachydermoperiostosis mimicking acromegaly: A case report. *Turk J Rheumatol* 2012;27:132-5.
15. Hong YS, Yang HI, Park SH, Lee SH, Cho CS, Kim HY. A case of Sjogren syndrome associated with acroosteolysis. *J Korean Rheum Assoc* 1996;3:92-6.