

## 중추신경병증이 발생한 류마티스관절염 환자에서 발견된 악성빈혈 1예

이재명<sup>1</sup> · 채지원<sup>2</sup> · 신기철<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>영상의학교실

## Central Nervous System Complication due to Pernicious Anemia in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Jae Myung Lee<sup>1</sup>, Jee Won Chai<sup>2</sup>, Kichul Shin<sup>1</sup>Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Pernicious anemia (PA) is an autoimmune disease characterized by atrophic gastritis and deficiency in intrinsic factor leading to impairment of vitamin B12 absorption in the ileum. Anemia is commonly found in rheumatoid arthritis (RA); however, PA is rarely found in RA. There are few reports describing patients with both conditions; none in Korea to date. We report on a case of a 46-year-old female who presented with hypesthesia and general weakness. She was previously diagnosed as seropositive RA with myelodysplastic syndrome. She had severely impaired sensation, especially for vibration and proprioception in all limbs. Subacute combined degeneration was observed on her magnetic resonance imaging and serum vitamin B12 level was very low. Further exam results were consistent with PA and her symptoms improved with cobalamin injection. This case demonstrates that PA should be considered in RA patients presenting with both central nervous system manifestations and anemia. (*J Rheum Dis* 2015;22:327-331)

**Key Words.** Pernicious anemia, Rheumatoid arthritis, Vitamin B12

## 서론

악성빈혈(pernicious anemia)은 거대적아구성빈혈(megaloblastic anemia)의 일종으로 위장점막 위축소전을 보이며 벽세포(parietal cell)에서 생성되는 내인자(intrinsic factor)에 대한 자가항체 생성으로 비타민 B12가 체내에 제대로 흡수되지 못하여 발생한다. 현기증이나 숨참, 식욕 부진 등의 일반적인 빈혈 증상 외에 심하면 신경병증이 동반되어 저림증, 기억력 감퇴, 근무력증, 인지기능 장애 등이 동반될 수 있다[1]. 저자들은 빈혈과 함께 심한 저림증과 사지 위약감을 주소로 내원한 류마티스관절염 환자에

서 아급성연합변성(subacute combined degeneration)을 발견하여 그 원인으로 악성빈혈으로 인한 비타민 B12 결핍을 진단하고, 코발라민(cobalamin) 주사치료 이후 증상 호전 사례를 경험하여 이에 보고하는 바이다.

## 증례

46세 여자로 사지 위약감과 감각 저하를 주소로 내원하였다. 환자는 3년 전 손가락, 발가락의 다발성 관절통과 조조강직을 주소로 본원 정형외과를 방문하였다. 신체검사에서 다발성 관절염이 있었고 혈액검사에서 백혈구

**Received :** September 15, 2014, **Revised :** (1st) December 1, 2014, (2nd) December 15, 2014, **Accepted :** December 16, 2014

**Corresponding to :** Kichul Shin, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 103 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea. E-mail : kideb1@gmail.com

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

Copyright © 2015 by The Korean College of Rheumatology. All rights reserved.

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.

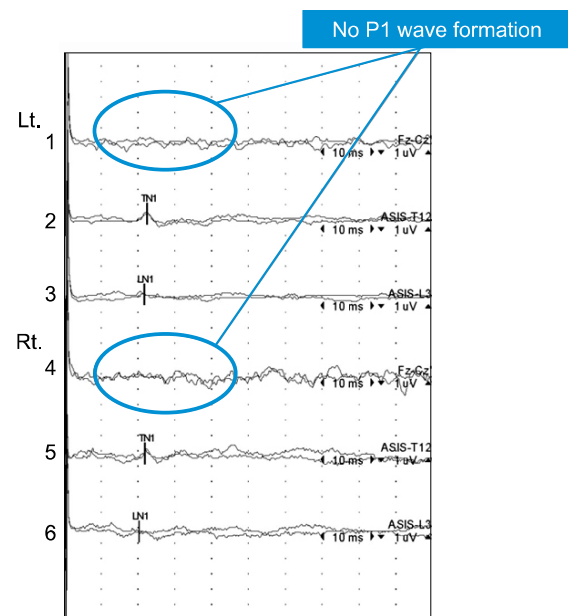
4,940/mm<sup>3</sup>, 절대 호중구수 3,621/mm<sup>3</sup>, 혈색소 9.6 g/dL, 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate)는 37 mm/h (참고치: 0~20 mm/h)로 상승되어 있었으며, 류마티스인자(rheumatoid factor)는 음성이었으나, 항CCP 항체(anti-cyclic citrullinated peptide antibody)는 600 U/mL 이상으로 측정되었다. 수부 X-선 사진에서 우측 손 세 번째, 좌측 세 번째, 네 번째 근위지 기저부위에 심한 골미란 소견이 관찰되었다. 이에 혈청양성 류마티스관절염으로 진단하여 methotrexate 7.5 mg/주, prednisolone 5 mg/일 복용을 시작하였고 임상상이 조금 호전되는 듯 하였으나, 오심과 구토 등의 약물 부작용이 심하여 결국 치료 6개월째 자의로 치료를 중단하였다.

환자는 식욕이 점차 감소하며 하루 반 그릇 정도 밖에 식사를 하지 못하였고, 1년에 7 kg 정도(전체 체중의 14%)의 체중저하 및 사지 위약감이 심해져 치료를 중단한 지 7개월 뒤 외래를 재방문하였다. 혈액검사에서 백혈구 1,810/mm<sup>3</sup>, 혈색소 3.4 g/dL, 혈소판 43,000/mm<sup>3</sup>, 절대 호중구수 859/mm<sup>3</sup>, 망상적혈구 2.19%, 평균적혈구 용적 129.5 fL, 평균적혈구혈색소량 43.6 pg, 평균적혈구혈색소농도 33.7 g/dL로 범혈구감소증이 관찰되어, 골수생검을 시행한 결과 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, refractory cytopenia with multilineage dysplasia)으로 진단되었다. 형광동소교잡반응(fluorescence in situ hybridization) 검사에서 1번, 5번, 7번, 8번, 20번 염색체의 결실 등의 이상소견은 관찰되지 않았다. 또한 추가 혈청검사에서는 비타민 B12 588 pg/mL (참고치: 200~950 pg/mL)으로 정상이었으나, 엽산 <1.0 ng/mL (참고치: 3~17 ng/mL)으로 감소되어 있어 적혈구 수혈 후 엽산염을 하루 5 mg 경구 투여하며 외래 추적관찰과 지지적 치료를 유지하였다. 류마티스관절염에 대해서는 prednisolone 10 mg/일, hydroxychloroquine 300 mg/일, leflunomide 20 mg/일 그리고 비스테로이드성 항염제를 추가하였다. 이후 5개월 뒤 외래 경과 관찰에서 식욕부진과 왼쪽 팔, 다리의 저림증이 동반된 사지 위약감은 크게 호전을 보이지 않아, 류마티스종말증(rheumatoid cachexia)의 가능성 및 그 외 질환을 감별하기 위해 입원을 권유하였다. 그러나 환자는 요양원에서 엽산염만 복용하고 지내며 이후 재방문하지 않았다. 그로부터 20개월 뒤 양쪽 다리에 타이즈를 두세 겹 끼어 신은 것 같은 감각저하, 보행장애 및 심한 전신 위약감 주소로 외래를 방문하였다. 환자는 특별한 수술력이 없었으며, 가족력으로는 어머니가 퇴행성 관절염으로 진단받았다.

내원 당시 활력 징후는 혈압 126/81 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.9°C였다. 경부 림프절 종대는 없었으며 흉부와 복부 검진에서 이상소견은 없었다. 관절 평가에서는 양쪽 상완관절, 양쪽 손목관절, 우측 첫째 중수지관절에 압통이 있었고, 우측 첫째 근위지관절의 종창과 압통, 우측 셋째와 넷째, 다섯째 근위지관절 압통, 좌측

첫째 중수지관절 압통, 좌측 셋째 근위지관절의 종창과 압통, 좌측 무릎관절 종창, 우측 첫째부터 다섯째까지 중수지관절 압통, 좌측 첫째와 넷째 중수지관절 압통소견을 보였다. 신경학적 검진에서 근력은 상지근위부 IV/IV, 상지원위부 IV/IV, 하지근위부 IV-/IV-, 하지원위부 V/V로 비교적 양호하였다. 그러나 사지 감각이 저하되어 있었고, 특히 진동감각과 위치감각이 통각이나 온도감각보다 현저히 감소되었다. 심부건반사는 모두 정상이었고, 오른쪽 발목 간대반사(ankle clonus)는 양성 소견을 보였다.

혈액검사는 백혈구 6,350/mm<sup>3</sup>, 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 272,000/mm<sup>3</sup>, 평균적혈구 용적 102.2 fL, 평균적혈구혈색소량 34.8 pg, 평균적혈구혈색소농도 34.0 g/dL, 적혈구침강속도 37 mm/h, C-반응단백 0.42 mg/dL였다. 류마티스인자 양성(14.3 IU/mL, 참고치: 0~9.9 IU/mL), 항핵항체 양성(1:40, speckled pattern)이었고, 항Smith항체, 항SS-A/Ro 및 항SS-B/La항체는 음성이었으며, 항ds-DNA 항체 3.5 IU/mL, C3 90 mg/dL, C4 25.34 mg/dL였다. 말초혈액 도말검사에서는 대적혈구정상색소성 적혈구와 과다분엽핵중성구(macrocyclic, normochromic red blood cell and hypersegmented neutrophil)가 관찰되었다. 신경전도검사(nerve conduction test)는 정상이었으나, 감각유발전위검사(sensory evoked potential test)에서 중추 전도장애를 시사하는 전기생리학적 이상소견이 관찰되었다(Figure



**Figure 1.** Posterior tibial nerve somatosensory evoked potential of the patient showed normal absolute latencies in both TN1, LN1, but P1 wave was absent on both sides, which indicates central conduction defect of the thoracic spinal cord. Median nerve somatosensory evoked potentials were normal, which demonstrates normal sensory pathways above the cervical spinal cord. ASIS: anterior superior iliac spine.

1). 이에 시행한 전척추 자기공명영상(whole spine magnetic resonance imaging)에서 척수의 뒤가쪽기둥(postero-lateral column) 부위에 국한된 선상 병변이 관찰되었다(Figure 2). 병력과 신체검사 및 혈액검사 소견 등을 고려하여 비타민 B12 결핍으로 인한 아급성연합변성으로 판단하였으며, 추가적으로 시행한 검사에서 혈중 엽산 수치는 19.66 ng/mL이었고, 비타민 B12가 80 pg/mL로 감소되었다. 이는 검사에서 항내인자항체(anti-intrinsic factor antibody) 양성, 항벽세포항체(anti-parietal cell antibody) 양성, 가스트린은 536.2 pg/mL (참고치: 0~110 pg/mL)로 증가 소견을 보였고, 위내시경검사에서는 만성 위축성 위염소견이 관찰되었다(Figure 3). 위의 소견들을 근거로 악성빈혈이 동반되어 있다고 진단하였다.

7일 동안 매일 코발라민 1 mg을 근주하였으며 이후 1개월 동안 주 1회 근주, 이후 매월 1회 근주를 계획하였다. 또한 자의로 중단하였던 류마티스관절염 치료를 위해 hydroxychloroquine 300 mg/일, prednisolone 2.5 mg/일, leflunomide 10 mg/일, 비스테로이드성 항염제를 재시작하였다. 코발라민 근주와 경구 약물을 투여한 이후 2주째 시행한 관절평가에서 상당부분 호전을 보이기 시작하였다. 신경학적 검사에서도 사지에서 통증, 온도, 진동 및 위치감각 모두 조금씩 호전을 보였으나, 양하지 원위부의 저린감은 지속되었다. 발목관대반사도 양측 모두 음성이었다. 혈액검사에서 백혈구  $10,170/\text{mm}^3$ , 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판  $407,000/\text{mm}^3$ , 평균적혈구 용적 103.3 fL, 평균적혈구 혈색소량 34.8 pg, 평균적혈구 혈색소농도 33.7 g/dL였으며, 혈중 비타민 B12는 11,930 pg/mL로 호전되었다. 외래 추적 결과 사지의 감각저하와 위약감은 점차 호전되었으며, 치료 6개월 뒤 시행한 혈액 검사에서 비타민 B12

는 289 pg/mL로 정상 범위 내였다.

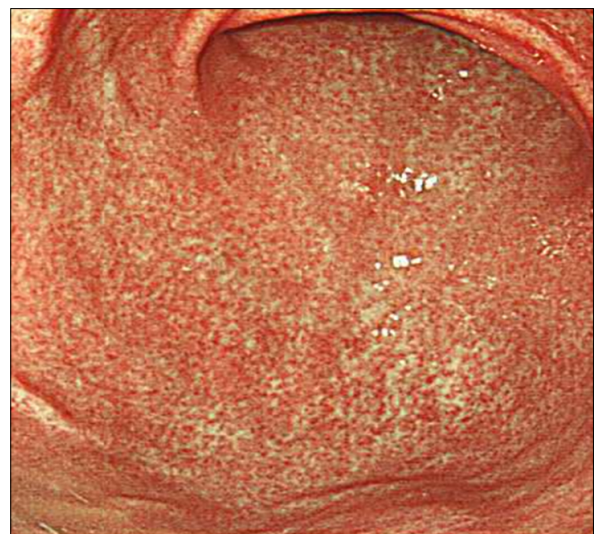
## 고 찰

악성빈혈은 혈액, 위 및 면역학적 변화로 구성된 복합성 질환으로, 1849년 Thomas Addison에 의해 특발빈혈(idiopathic anemia)로 최초 기술되었고, 1872년 Anton Biermer는 이를 악성빈혈(pernicious anemia)로 명명하였다[1]. 악성빈혈으로 진단하려면 남성의 경우 혈색소가 13 g/dL 미만, 여성의 경우 12 g/dL 미만, 평균적혈구 용적 120 fL 이상, 혈중 비타민 B12 농도가 낮고, 위체부 점막의 위축성 소견을 보이며 내인자 혹은 벽세포에 대한 항체가 있어야 한다[1]. 역학적으로는 북유럽 가계와 미국 내 흑인에게서 10만 명당 150명의 유병률을 보이지만, 남유럽과 아시아에서는 드물고, 우리나라에서는 10만 명당 0.3명의 연 발병률이 보고되었다[2]. 비타민 B12 결핍이 동반되면 골수나 위장관계에 영향을 미쳐 조혈과정 장애와 설사 흡수장애, 체중감소, 식욕부진 등이 나타날 수 있는데, 특징적으로 설염 및 빌리루빈의 상승으로 황달 등의 증상이 종종 보고되며, 초기 혈액검사상으로는 과분엽 중성구 및 다형핵 거대세포 소견과 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증의 소견을 보일 수 있다[1]. 특히 손발저림, 감각저하 및 보행실조 등의 신경계 증상이 나타날 수 있으며, 운동장애보다 우선하여 감각장애가 나타나는 것이 흔하고, 대개 대칭적으로 관찰된다. 특히 위치감각과 진동감각 전달을 주로 담당하는 척수의 뒤기둥(posterior column) 아급성연합변성(subacute combined degeneration)으로 근력저하에 비해 실조증(ataxia)이 먼저 나타나 보행이 불안정해지는 것이 특징이다[3].

본 증례의 경우, 초기에 골수검사 결과 골수이형성증후



**Figure 2.** Magnetic resonance imaging study of the spinal cord showing demyelination involving dorsal columns of the spinal cord from T9 to L1 shown as a linear high intensity signal (arrows) on the T2-weighted image.



**Figure 3.** Atrophic mucosal changes in gastric antrum and body.

군로 진단되었고 이에 대한 치료 후 범혈구감소증은 일부 호전되었으나, 3년 뒤 만성빈혈 이외에도 과거에는 정상 이었던 비타민 B12의 저하 소견이 발견되면서 악성빈혈 이 진단되었다. 악성빈혈과 골수이형성증후군이 동시에 존재하는 경우는 매우 드물며[4], 상기 환자에서 처음 내 원 당시 정상 비타민 B12 결과를 보인 것은 악성빈혈의 전 단계였거나 검사기법의 민감도 및 특이도에 기인한 것 으로 생각된다[5]. 두 질환이 서로 오진될 수 있는 가능성 에 관해 언급된 연구들에서는 비타민 B12의 검출 방법에서 과거 방사선동위원소 희석분석(radioisotope dilution assay) 방법에 비교하여 최근의 경쟁적 결합발광분석(competitive binding luminescence assay) 방법이 위음성률이 높아 악성빈혈 진단을 놓칠 수 있는 경우를 보고하였다 [6]. 그러나 상기 환자의 경우 2011년 6월 초기 검사에서 부터 현재까지 동일한 장비(the Roche Elecsys Systems Modular Analytics E170; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)로 시행한 전기화학발광면역측정법(electrochemiluminescence immunoassay)의 결과였다. 결국 드물지만 골수이형성증후군의 검사소견과 악성빈혈이 공존한 증 례로 생각된다. 골수이형성증후군과 류마티스관절염의 병 발은 이미 보고된 바가 있으며 국내에서도 발표되었다[7].

류마티스관절염과 악성빈혈이 동반된 외국의 증례보고 에서는 자가면역질환으로서의 공통기전을 언급하였으나, 두 질환의 연관성에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 바가 없고, 류마티스인자와 항내인자의 관련성도 현재로서는 불분명하다(Table 1). Partridge와 Duthie [8]는 2,544명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 27명의 악성빈혈 환 자를 보고하였으나, 대적혈구성빈혈의 빈도와 발병률을

관찰하기 위한 것으로 류마티스인자와 항내인자항체 유무 의 연관성에 대해 살펴보지 않았다. Bieder와 Wigley [9] 은 20명의 류마티스관절염 환자들 중 2명에서 악성빈혈을 진단하였다. 두 환자 각각 22년, 8년의 류마티스관절염 병 력이 있었으며, 이중 하지의 감각이상과 정신착란이 관찰 된 1명은 악성빈혈로 인한 아급성연합변성으로 진단되었 고, 비타민 B12 투여 후 모든 증상이 호전되었다. Carter 등[10]은 92명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 거대 적아구성빈혈, 비타민 B12 결핍 그리고 엽산 결핍의 발생 빈도를 관찰하였으나, 이중 1명에서만 악성빈혈로 밝혀졌 고, 87명의 류마티스관절염 환자 중 항핵세포항체가 있는 환자는 7명(8%)이었다. Pitcher 등[11]은 100명의 류마티 스관절염 환자를 대상으로 악성빈혈로 진단된 3건을 보고 하였으며, Ghazi [12]의 연구에서는 99명의 악성빈혈 환 자 중 5명이 류마티스관절염이 동반되었다. 흥미롭게도 악성빈혈 환자에서 류마티스인자 양성 결과는 99명 중 11 명(11.1%)으로 대조군(3.8%)에 비해 높게 나타났다. 추 가 연구에서 50세 이상의 악성빈혈 환자를 별도로 분류하 여 류마티스인자 양성률을 확인하였는데, 그 결과 94명 중 11명(11.7%)으로 대조군 115명 중 5명(4.3%)에 비해 통 계적으로 유의하게 높았다. 그 외 1993년 류마티스관절염 과 악성빈혈이 있는 환자에게서 백반증이 동반된 사례가 보고된 바 있으며, 아시아에서는 대만에서 류마티스관절 염과 악성빈혈이 동반된 62세 환자가 보고하였다[13,14].

현재까지 류마티스관절염과 악성빈혈의 관계를 규명하 는 데 있어서 류마티스인자와 자가항체간의 상관관계는 불분명하나, 자가면역질환이라는 범주 안에서 두 질환의 연관성을 완전히 배제하기는 어렵다. 이에 실조증, 대적혈

**Table 1.** Summary of pernicious anemia cases in RA

Author [Reference]	Year	No. of RA	No. of RA with PA	Summary
Partridge and Duthie [8]	1963	2,544	27	Megaloblastic anemia in 35 cases (1.38%) of 2,544 RA patients, as opposed to 15 cases (0.27%) of 5,515 controls. Of the 35 RA patients with megaloblastic anemia, 27 were thought to have PA (1.05%).
Bieder and Wigley [9]	1964	20	2	One patient among 20 RA patients had longstanding RA associated with classical PA and another RA patient with PA associated with subacute combined de-generation which symptom improved following intensive vitamin B12 therapy.
Carter et al. [10]	1968	92	1	One 71-year-old female patient diagnosed as PA among 92 RA patients.
Pitcher et al. [11]	1970	100	3	Of 100 patients with RA, impaired absorption of vitamin B12 was found in 3 cases.
Ghazi [12]	1972	151	5	Of 99 patients with PA, RF positivity was significantly higher in PA than in controls (11/99 vs. 7/182). There was no correlation between RF and circulating antibody to IF in PA. IF antibody was not detected in any of 151 rheumatoid sera.
Abraham et al. [13]	1993	1	1	A patient with a 46-year history of vitiligo who also had RA and PA.
Wang et al. [14]	2001	1	1	A 62-year-old female patient diagnosed as PA followed by RA 6 years later.

IF: intrinsic factor, PA: pernicious anemia, RA: rheumatoid arthritis, RF: rheumatoid factor.

구빈혈, 말초혈액도말 등의 이상이 관찰될 경우 악성빈혈의 가능성을 고려하고 추가적인 검사 및 치료를 진행하는 것이 필요하다.

## 요 약

류마티스관절염과 골수형이상증후군을 진단받은 환자에서 관절염 치료에도 불구하고 악화되는 사지위약감과 감각저하로 내원, 결국 악성빈혈과 이에 기인한 척수의 아 급성연합변성을 진단하여 비타민 B12 투여 뒤 증상이 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev* 2014;13:565-8.
2. Song IC, Lee HJ, Kim HJ, Bae SB, Lee KT, Yang YJ, et al. A multicenter retrospective analysis of the clinical features of pernicious anemia in a Korean population. *J Korean Med Sci* 2013;28:200-4.
3. Korean Neurological Association. Textbook of neurology. 2th ed. Seoul, Beomun Education, 2012. p. 650-1.
4. Drabick JJ, Davis BJ, Byrd JC. Concurrent pernicious anemia and myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2001;80:243-5.
5. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999;159:1289-98.
6. Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med* 2012;367:385-6.
7. Nam EJ, Kang YM, Kang HR, Kim JH, Rho HJ, Lee MK, et al. Rheumatoid arthritis associated with myelodysplastic syndrome: a case report. *J Korean Med Sci* 1999;14:319-22.
8. Partridge RE, Duthie JJ. Incidence of macrocytic anaemia in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1963;1:89-91.
9. Bieder L, Wigley RD. Vitamin B12 deficiency in rheumatoid arthritis. A study of haematological and neuro-psychiatric changes. *N Z Med J* 1964;63:375-8.
10. Carter ME, Ardeman S, Winocour V, Perry J, Chanarin I. Rheumatoid arthritis and pernicious anaemia. *Ann Rheum Dis* 1968;27:454-6.
11. Pitcher CS, Lindsay DJ, Hill AG. Absorption of vitamin B12 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1970;29:533-6.
12. Ghazi HA. Pernicious anaemia and rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1972;1:144-5.
13. Abraham Z, Rozenbaum M, Glück Z, Feuerman EJ, Lahat N, Kinarty A. Vitiligo, rheumatoid arthritis and pernicious anemia. *J Dermatol* 1993;20:418-23.
14. Wang PL, Liou LB, Dunn P. Development of rheumatoid arthritis in a patient with pernicious anemia: case report. *Chang Gung Med J* 2001;24:125-9.