

# 초고도로 증가된 페리틴 수치를 보이는 원인불명열 환자 1예

## A Case of Extremely Elevated Ferritin Levels in a Patient with Fever of Unknown Etiology

김혜원<sup>1</sup> · 장윤하<sup>2</sup> · 정희정<sup>3</sup> · 이우창<sup>1</sup> · 전사일<sup>1</sup> · 민원기<sup>1</sup>

Hyewon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Yun Ha Jang, M.D.<sup>2</sup>, Hee-Jung Chung, M.D.<sup>3</sup>, Woochang Lee, M.D.<sup>1</sup>, Sail Chun, M.D.<sup>1</sup>, Won-Ki Min, M.D.<sup>1</sup>

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 검단탑종합병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 관동대학교 의과대학 제일병원 진단검사의학과<sup>3</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Gumdan Top General Hospital, Incheon; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

Fever of unknown etiology that occurs along with highly elevated serum ferritin concentrations (>500 ng/mL) is mostly observed in hematologic malignancies and rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus, temporal arteritis, and adult-onset Still's disease (AOSD), among which AOSD is a type of systemic inflammatory disorder with unknown pathophysiology and has very low incidence. AOSD presents with various nonspecific symptoms and signs such as high spiking fever, joint pain, skin rash, and increased leukocytes. Because AOSD is diagnosed after excluding the possibility of other conditions such as neoplasms, infections, and inflammations, diagnosis and treatment are generally delayed. Patients with AOSD often have high serum ferritin levels than those with other conditions, although the underlying mechanism for this is not clearly understood. In addition, decreased proportion of glycosylated ferritin are observed in most patients with AOSD. Therefore a combination of high serum ferritin and a decreased proportion of glycosylated ferritin seems to be important for the differential diagnosis of AOSD that thus may allow early diagnosis of AOSD. Here we report a case of AOSD diagnosed via extremely high serum ferritin levels and decreased glycosylated ferritin proportion.

**Key Words:** Adult onset Still's disease, Ferritin, Glycosylated ferritin

## 서론

원인불명열로 내원한 환자의 진단을 위해서는 감염, 종양, 비감염성 염증성 질환 등을 감별해야 하는데, 이 중 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 측두동맥염(temporal arteritis), 성

**Corresponding author:** Won-Ki Min, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-4503, Fax: +82-2-478-0884, E-mail: wkmin@amc.seoul.kr

Received: August 2, 2012

Revision received: August 21, 2012

Accepted: August 27, 2012

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2013, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

인형스틸병(Adult onset Still's disease, AOSD)과 같은 류마티스질환이 15-37%를 차지한다[1]. 류마티스질환 중에서도 성인형스틸병은 청장년층에서 가장 빈도가 높은 불명열의 원인인데[2], 이는 전신염증성질환의 일종으로 발병 원인은 아직 알려지지 않았으며 매우 드문 질환이다[3]. 고열 및 관절통, 피부발진, 백혈구증가 등의 비특이적 임상소견을 보이며 악성종양이나, 류마티스질환, 감염 등 원인불명열의 다른 원인들을 배제하여야 한다[4]. 임상적으로 성인형스틸병을 진단하기 위해서는 Yamaguchi 등이 제시한 진단기준이 가장 민감하여 널리 사용되고 있다(Table 1)[5, 6].

흔하게 관찰되는 검사소견으로 혈청 페리틴의 증가가 있는데, 페리틴은 체내의 주된 철저장물질로 혈색소증(hemochromatosis)이나 수혈관련 헤모시데린 침착증(transfusion hemosiderosis) 등과 같은 철분과다(iron overload) 상태, 간질환, 신질환, 감염, 류마티스질환 등에서도 증가할 수 있다. 그러나 다른 질환들에 비해 성인형스틸병에서는 정상 참고치의 5배 이상(>1,000 ng/mL) 높게 측정되는 경우가 많으며[7-9], 당화 페리틴(glycosylated ferritin)의

비율이 대조군에 비해 낮다는 사실에 근거하여 감별진단에 도움을 받을 수 있다[10].

저자들은 원인불명열을 주소로 입원한 환자에서 매우 높은 페리틴 수치를 보여 성인형스틸병으로 진단하는데 도움을 받은 1예를 보고하는 바이다.

## 증 례

**현병력, 신체검사 및 방사선검사 소견:** 67세 남자 환자가 5개월 전부터 지속된 39°C 이상의 간헐적 발열을 주소로 입원하였다. 환자는 현기증과 피로감, 식욕감소, 관절통, 인후통을 호소하였고 신체검사에서 전신의 발진과 경부림프절비대가 있었다. 흉부엑스레

Table 1. Criteria for adult-onset Still's disease [5]

At least 5 criteria, including 2 major criteria and no exclusion criteria, are required for diagnosis	
Major criteria	Fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$ lasting $\geq 1$ week*
	Arthralgia lasting $\geq 2$ weeks*
	Typical skin rash: maculopapular, non-pruritic, salmon-pink rash with concomitant fever spikes*
	Leukocytosis $\geq 10,000$ cells/mm <sup>3</sup>
	with neutrophil polymorphonuclear count $\geq 80\%$ *
Minor criteria	Pharyngitis or sore throat*
	Lymphadenopathy and/or splenomegaly*
	Abnormalities in liver enzyme levels (aminotransferases)*
	Negative for rheumatoid factor or antinuclear antibodies*
Exclusion criteria	Infection, especially sepsis and Epstein-Barr viral infection†
	Malignant diseases, especially lymphomas†
	Inflammatory disease, especially polyarteritis nodosa†

\*Present in the case of our patient; †Not observed in the case of our patient.

이촬영 및 흉부, 복부컴퓨터단층촬영상 감염이나 종양을 의심할 만한 소견은 없었다.

**혈액 및 임상화학 검사소견:** 입원당시 실시한 혈액검사에서 백혈구는  $17.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  (참고치  $4.0\text{--}10.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ )이었고 그 중 호중구가 92%였으며, 혈색소는 7.9 g/dL (참고치 13.0–17.0 g/dL), 혈소판은  $193 \times 10^3/\mu\text{L}$  (참고치  $150\text{--}350 \times 10^3/\mu\text{L}$ )였다. 적혈구침강속도 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)는 2 mm/hr (참고치 0–9 mm/hr)였다.

C반응단백(C-reactive protein, CRP)는 18.0 mg/dL (참고치 0–0.6 mg/dL)로 증가하였다. 총단백은 6.0 g/dL (참고치 6.0–8.0 g/dL), 알부민은 2.1 g/dL (참고치 3.3–5.2 g/dL)이었고, AST는 164 IU/L (참고치 40 IU/L 이하), ALT는 26 IU/L (참고치 40 IU/L 이하), 감마글루타밀전이효소( $\gamma$ -glutamyltransferase, GGT)는 83 IU/L (참고치 11–50 U/L), 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)는 184 IU/L (참고치 40–120 IU/L), 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LD)는 1,396 IU/L (참고치 120–250 IU/L)였다. 총빌리루빈은 0.8 mg/L (참고치 0.2–1.2 mg/L), 직접빌리루빈은 0.1 mg/L (참고치 0.5 mg/L 이하)였다. 철은 14  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (참고치 50–170  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), 총철결합능(total iron binding capacity, TIBC)는 143  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (참고치 280–400  $\mu\text{g}/\text{dL}$ )이었다. 혈청 페리틴이 115,000 ng/mL로 크게 증가되어 있었고(남자 참고치 20–320 ng/mL) 2일 후 시행한 검사에서 830,000 ng/mL로 더욱 증가하였다.

**미생물 및 면역학 검사소견:** 혈액, 소변, 뇌척수액 및 호흡기 검체 배양에서는 세균 및 진균이 검출되지 않았고 말라리아 검정은 음성 소견이었다. 호흡기바이러스, 아스페르길루스(*aspergillus*), 크립토코쿠스(*cryptococcus*) 항원검사, B형 간염바이러스(hepatitis B virus, HBV) 항원/항체 검사, C형 간염바이러스(hepatitis C

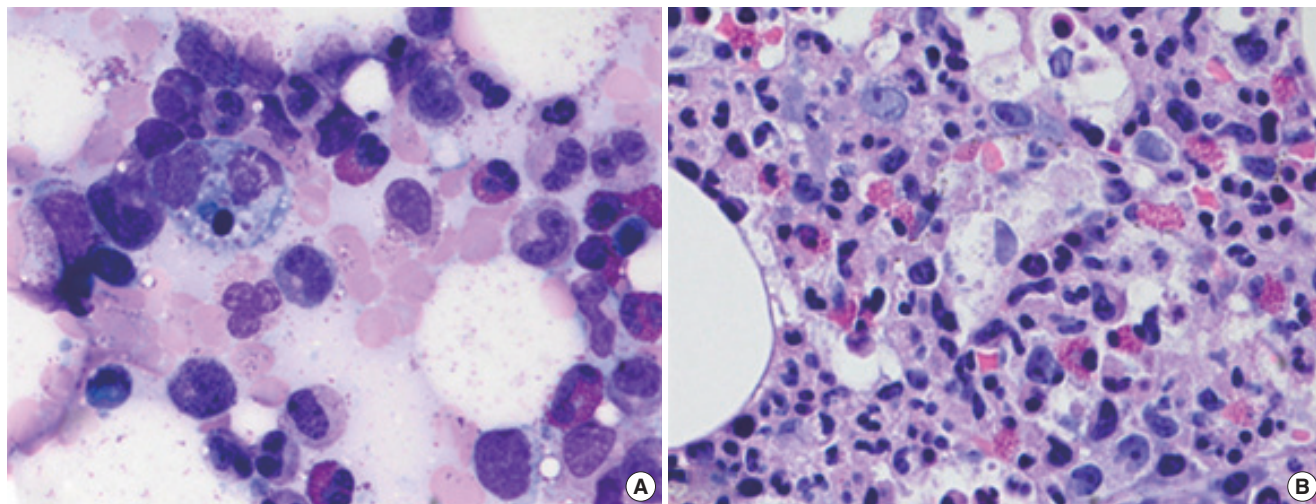


Fig. 1. A markedly increased number of granulocytes and hemophagocytes engulfing neutrophils are noted in the bone marrow aspirate (A, Wright stain,  $\times 1,000$ ) and biopsy specimens (B, H&E stain,  $\times 400$ ). No definite evidence of hemophagocytic lymphohistiocytosis is observed.

virus, HCV) 항체검사, HIV 항원/항체검사에서 음성이었으며, 호흡기바이러스 및 거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV) 배양, 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus, EBV), 단순헤르페스바이러스(herpes simplex virus, HSV), 결핵 PCR 모두 음성이었다.

류마티스인자(rheumatoid factor, RF), 항 CCP 항체(anti-cyclic citrullinated peptide, anti-CCP), 항핵항체(anti-nuclear antibody, ANA), 항호중구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA), 항 Jo-1 항체(anti-Jo-1), 항 Ro 항체(anti-Ro), 항 La 항체(anti-La), 항 Scl-70 항체(anti-Scl-70) 등의 자가면역질환 표지자는 모두 음성이었다.

**골수흡인 및 생검, 조직검사소견:** 골수검사에서 반응성 과립구 증식과 정도의 혈구포식조직구증 소견이 있었고 악성세포는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 경부림프절 생검 결과는 반응성 증식 소견이었다.

**당화페리틴 측정:** Worwood 등[11]의 방법을 이용하여 전체 페리틴에 대한 당화페리틴의 비율을 구하였다. 입원 당일 및 2일 후 페리틴 검사가 의뢰되었던 검체를 각각 2개로 분주하여 한 쪽은 콘카나발린A (concanavalin A, ConA)-세파로즈 B (sepharose B) 용액을 첨가하고 다른 한 쪽은 세파로즈 B만 첨가하여 실온에서 2 시간 동안 반응시킨 후 3,000 rpm에서 15분 동안 원심분리 하였다. 상층액을 취하여 Advia Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) 장비 및 시약을 이용해 비당화페리틴과 전체 페리틴 양을 측정하였고, 두 값의 차이를 통해 당화페리틴의 양을 결정하였다. 입원 당일 검체의 당화페리틴은 1,085.1 ng/mL였고,

입원 3일째 검체의 당화페리틴은 740.1 ng/mL였다. 전체 페리틴에 대한 당화페리틴의 비율을 백분율로 환산한 결과 각각 0.93%, 0.09%였다.

**치료 및 임상경과:** 환자는 입원 후 경구스테로이드와 경험적 항생제를 투여받고 점차 증세가 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 시 혈중 페리틴은 1,576.8 ng/mL로 감소되었다. 추적관찰기간 동안의 혈중 페리틴의 변화는 Fig. 2와 같다.

## 고 찰

간헐적인 발열의 원인이 될 수 있는 질환들에는 브루셀라증(brucellosis), 예르시니아감염증(*Yersinia* infection), 렙토스피라증(leptospirosis), Q열(Q fever), 톡소포자충증(toxoplasmosis), 열원충감염(*Plasmodium* sp. Infection), 헤르페스 바이러스감염(herpes group viral infection)과 같은 감염질환, 대장암 또는 림프종과 같은 종양성질환, 스틸병(Still's disease), 베흐체트병(Behcet's disease), 재발성다발연골염(relapsing polychondritis)과 같은 전신성염증성 질환 등이 있다[12]. 본 증례의 환자에서는 각종 미생물 배양검사, PCR, 항원, 항체검사 등으로 감염성질환을 배제할 수 있었고 영상의학적 진단 및 골수검사, 림프절생검소견을 통해 종양성질환을 배제할 수 있었다. 또한 모든 자가면역질환 표지자가 음성이었고 스테로이드 투여 후 경과가 점차 호전된 점, 극심한 혈청 페리틴 증가소견을 고려하면 임상적으로 성인형스틸병이 가장 의심되었다.

성인형스틸병은 전신성 염증질환의 일종으로 발병 원인은 아직 알려지지 않았으나 세균, 바이러스 등의 외부 요인에 대한 반응으로 대식세포(macrophage)가 활성화되고 IL-6, IL-18과 같은 염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)이 과생성됨으로써 증상이 유발되는 것으로 생각되고 있다[13]. 연간 백만 명당 1-10명에서 발생하는 드문 질환으로, 주로 16-35세에 시작되나 더 늦은 나이에도 발병할 수 있다[3]. 성인형스틸병은 발열, 발진 및 관절통, 백혈구 증가 등의 매우 다양한 증상과 징후를 보이지만 특이적이지 않고 다른 원인질환을 먼저 배제해야 진단할 수 있으므로 적절한 치료 시기가 지연될 때가 많다. 성인형스틸병의 분류에는 Yamaguchi 등이 제안한 기준이 가장 널리 사용되는데[5], 본 증례의 경우 5개월 전부터 지속된 발열과 관절통, 전신적 발진, 백혈구 증가증이 있어 대기준(major criteria) 4항목을 모두 만족하였고, 인후통, 경부 림프절비대, 간효소 증가가 있으며 류마티스인자와 항핵항체가 음성이어서 소기준(minor criteria) 4항목을 모두 만족하였다. 또한 각종 미생물의 배양 및 PCR 소견이 음성이었으며 영상의학적 검사 및 림프절과 골수검사에서 종양성질환을 의심할 만한 소견이 없었고 임상증상에서 기타의 염증성질환을 의심할

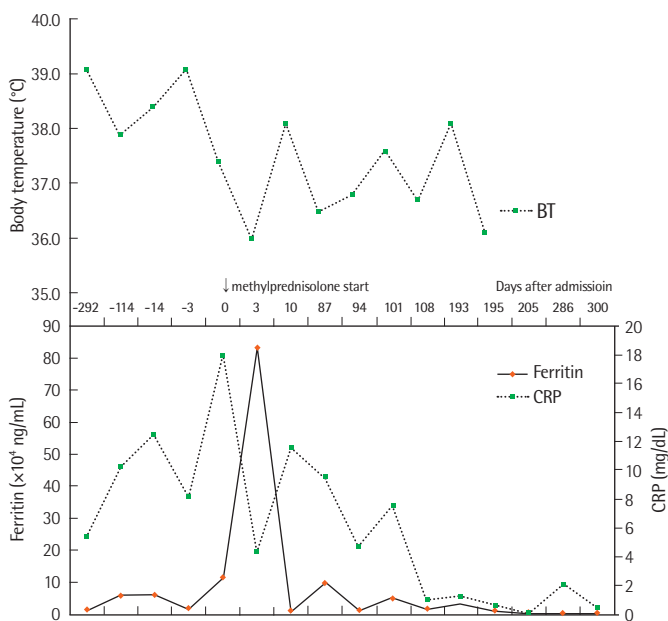


Fig. 2. Changes in body temperature, ferritin and C-reactive protein levels during the patient's clinical course.



만한 소견도 없어 배제기준(exclusion criteria)에 해당하는 소견이 없었다.

성인형스틸병 환자에서는 다른 질환에 비해 혈청 페리틴의 증가가 두드러지게 나타난다[3, 5, 14, 15]. 페리틴은 체내의 주된 철저장 물질이며 제1철이온 중심부(ferrous ion core)를 아포페리틴(apoferritin shell)이 감싸고 있는 이중구조로 이루어져 있다. 간과 비장의 세망내피세포와 골수에 높은 농도로 존재하며 혈청 참고치는 성인 여성에서 20-200 ng/mL, 성인 남성에서 20-300 ng/mL이다. 혈청 페리틴 양은 기저질환이 없는 상태에서는 체내 철 저장량을 반영하여 철결핍상태에서 감소하고 혈색소증(hemochromatosis)이나 수혈관련헤모시데린침착증(transfusion hemosiderosis)과 같은 철과잉상태에서 증가한다. 그러나 간질환, 신질환, 악성종양, HIV 또는 기타 감염증, 겸상적혈구병(sickle cell disease), 반복적인 수혈등과 같은 상태에서는 체내 철 저장량과 관계없이 크게 증가한다[14]. 특히, 감염, 종양, 간질환이나 저장성 질환의 경우는 페리틴이 3,000 ng/mL 이상으로 증가하는 경우가 드물지만 성인형스틸병에서는 10,000 ng/mL 이상으로 증가하기도 한다[15, 16]. 성인형스틸병으로 진단받은 49명을 대상으로 한 서양의 한 연구에서는 혈청 페리틴의 평균이 4,753 ng/mL (14-49,267 ng/mL)로 보고된 바 있으며[17] 15-32명을 대상으로 한 국내의 성인형스틸병 임상상 연구들에서는 대상군의 79-86%에서 페리틴 상승을 보였고 평균값은 1,200-36,510 ng/mL 인 것으로 보고되었다[18-21].

이처럼 병적인 상태에서 혈청 페리틴이 증가하는 것은 급성염증 반응을 매개하는 사이토카인인 IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-18 및 TNF $\alpha$  등에 의해 페리틴의 생산이 증가하기 때문이다[22]. 또한 증가된 혈청 페리틴 수치는 증상 및 징후가 완화되면 다시 정상화되므로 질병의 활성도를 반영하는 지표로 생각된다[23].

페리틴 생산이 급격히 증가하는 경우 생합성의 최종과정인 당화과정(glycosylation)의 속도가 페리틴의 생산 속도를 따라가지 못해 당화페리틴의 비율이 감소하게 되고[24], 비당화페리틴은 당화페리틴에 비해 혈중 제거율이 떨어지므로 총 페리틴의 양이 증가하게 된다. 당화페리틴은 페리틴의 이소단백질 중의 하나로 정상적으로 전체 페리틴의 50-80%를 차지하나 염증 상태에서는 20-50% 정도로, 성인형스틸병에서는 20% 이하로 감소한다[3]. 당화페리틴의 감소 역시 성인형스틸병에 특징적인 소견은 아니지만, 고페리틴혈증(hyperferritinemia)과 함께 성인형스틸병 진단에 유용한 표지자로 활용될 수 있다. Fautrel 등은 정상 상한치의 5배 이상의 고페리틴혈증과 20% 이하의 당화페리틴으로 AOSD를 진단할 경우 특이도 92.9%, 민감도 43.2%로 성인형스틸병의 우수한 지표가 될 수 있음을 보고하였다[17]. Worwood 등[11]은 콘카나발린 Con A에 대한 당화페리틴과 비당화페리틴 사이의 친화도 차이를 이용하여 당화페리틴의 비율을 구하는 방법을 제안하였는데, 이 측정법을

이용하여 본 증례의 입원 당시와 입원 3일째 혈청에서 당화페리틴 비율을 측정한 결과, 두 검체 모두에서 1% 미만으로 급격히 감소된 소견을 확인할 수 있었다.

## 요 약

원인불명열의 원인질환 중 류마티스질환이 가장 흔하며, 그 중 성인형스틸병은 매우 드문 원인 미상의 전신염증성질환이다. 발열, 발진 및 관절염, 백혈구 증가 등의 매우 다양한 증상 및 징후를 보이지만 질병특이적인 양상은 없다. 종양, 감염, 염증성 질환 등을 배제해야 진단이 가능하기 때문에 진단 및 치료 시기가 지연될 때가 많다. 성인형스틸병 환자에서 혈청 페리틴 수치의 증가가 흔하게 관찰되므로 혈청 페리틴 검사는 성인형스틸병을 진단하는데 중요한 검사이다. 또한 당화페리틴 비율의 감소가 성인형스틸병 환자에서 특징적으로 관찰되므로 두 검사를 동시에 실시하면 성인형스틸병의 감별진단에 도움을 받을 수 있다. 저자들은 높은 혈청페리틴 수치와 당화페리틴 비율 감소 소견을 보인 AOSD증례 1례를 관찰하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- Cunha BA, Durie N, Selbs E, Pherez F. Fever of unknown origin (FUO) due to Rosai-Dorfman disease with mediastinal adenopathy mimicking lymphoma: diagnostic importance of elevated serum ferritin levels and polyclonal gammopathy. *Heart Lung* 2009;38:83-8.
- Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1115-35, x-xi.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:773-92.
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006;65:564-72.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
- Masson C, Le Loet X, Liote F, Dubost JJ, Boissier MC, Perroux-Goumy L, et al. Comparative study of 6 types of criteria in adult Still's disease. *J Rheumatol* 1996;23:495-7.
- Ramirez C, Rubio C, Fernandez de la Puebla RA, Aguilera C, Espejo I, Fuentes F. Clinical significance of increased serum ferritin levels. *Medicina Clinica* 2004;122:532-4.
- Akritis N, Giannakakis Y, Sakkas L. Very high serum ferritin levels in adult-onset Still's disease. *Br J Rheumatol* 1997;36:608-9.

9. Ota T, Higashi S, Suzuki H, Eto S. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. *Lancet* 1987;1:562-3.
10. Van Reeth C, Le Moel G, Lasne Y, Revenant MC, Agneray J, Kahn MF, et al. Serum ferritin and iso-ferritins are tools for diagnosis of active adult Still's disease. *J Rheumatol* 1994;21:890-5.
11. Worwood M, Cragg SJ, Wagstaff M, Jacobs A. Binding of human serum ferritin to concanavalin A. *Clin Sci (Lond)* 1979;56:83-7.
12. Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21:1189-211, xi.
13. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2004;31:2189-98.
14. Lee MH and Means RT Jr. Extremely elevated serum ferritin levels in a university hospital: associated diseases and clinical significance. *Am J Med* 1995;98:566-71.
15. Meijvis SC, Endeman H, Geers AB, ter Borg EJ. Extremely high serum ferritin levels as diagnostic tool in adult-onset Still's disease. *Neth J Med* 2007;65:212-4.
16. Hamidou MA, Denis M, Barbarot S, Boutoille D, Belizna C, Le Moel G. Usefulness of glycosylated ferritin in atypical presentations of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:605.
17. Fautrel B, Le Moel G, Saint-Marcoux B, Taupin P, Vignes S, Rozenberg S, et al. Diagnostic value of ferritin and glycosylated ferritin in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2001;28:322-9.
18. Hong AR, Song CH, Lee J, Ma KA, Park CS, Lee CH, et al. Clinical Study on Adult Onset Still's Disease: Analysis in 15 Cases. *J Korean Rheum Assoc* 1997;4:60-9.
19. Lee EB and Song YW. Clinical analysis of adult onset still's disease: 22 cases in Korea. *J Korean Rheum Assoc* 1995;2:52-9.
20. Cho KS, Yoo DH, Yun HR, Lee MH, Lee JK, Shim SC, et al. Adult onset Still's disease: clinical features and prognostic factors in Korea. *J Korean Rheum Assoc* 1998;5:64-75.
21. Yang YS, Shin MK, Hong SJ, Lee YA, Lee MH. Clinical study on adult onset Still's disease. *Korean Journal of Dermatology* 2010;45:388-94.
22. Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN. Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1. *J Biol Chem* 1990;265:14572-8.
23. Mehta B and Efthimiou P. Ferritin in adult-onset Still's disease: just a useful innocent bystander? *International Journal of Inflammation* 2012; 2012:298405.
24. Fautrel B. Ferritin levels in adult Still's disease: any sugar? *Joint Bone Spine* 2002;69:355-7.