

류마티스 관절염과 동반된 비정형 베게너 육아종증 1예

Atypical Wegener's Granulomatosis Accompanied with Rheumatoid Arthritis: A Case Report

송수덕 · 김신규

Su Dok Song, M.D., Think-You Kim, M.D.

한양대학교병원 진단검사의학과

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Medical Center, Seoul, Korea

Wegener's granulomatosis (WG) is highly correlated with cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (c-ANCA). Patients with rheumatoid arthritis (RA) rarely contract WG. Although several concurrent cases have been reported overseas, there are no known cases in Korea. Here we report a unique case of RA with atypical WG testing positive for perinuclear ANCA (p-ANCA) and negative for anti-myeloperoxidase (MPO) antibodies. The 62-yr-old female patient presented with multiple joint pain and showed typical blood test results for RA, i.e., an elevated erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein concentration, and positive for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. RA was clear based on a total score of 10 when applying the classification criteria developed by the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (2010). In an autoimmune target test, speckled and skeleton patterns were observed. In an ANCA test, p-ANCA was observed (titer, 1:2,560), and tests for anti-proteinase 3 (PR3) and anti-MPO antibodies were negative. After admission, multiple nodules were detected on a chest X-ray and a computed tomography scan. We suspected that she had rheumatic nodules or vasculitis and performed an open lung biopsy. We detected necrotic granulomatous vasculitis, classified as WG, thus leading to WG diagnosis. In conclusion, WG was diagnosed in an RA patient who was negative for c-ANCA (negative PR3) and positive for p-ANCA (negative anti-MPO), and this peculiar finding is likely to improve diagnosis in cases of RA with atypical WG.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Wegener's granulomatosis, Antineutrophil cytoplasmic antibodies

서론

베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis, WG)은 전신의 육아종성 염증과 혈관염, 조직의 괴사를 특징으로 하는 원인불명의 전신적 면역 질환이다. 주로 상기도 및 폐를 침범하나 다른 여러 장기도 침범하는 것으로 알려져 있다[1, 2]. 1990년 미국 류마티스 학회의 WG의 분류법주는 1) 구강 내의 염증, 2) 비정상적인 흉부 방사선 소견, 3) 혈뇨 또는 적혈구 원주, 4) 조직검사에서 혈관 내 또는

는 혈관 주위의 육아종성 염증 소견이 포함되어 있으며 이 중 2가지 이상 해당할 경우 WG를 진단할 수 있다[3]. 또한 진단 기준에는 포함되어 있지 않지만 항호중구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 중 세포질(cytoplasmic) ANCA (c-ANCA)와 높은 연관성을 보이는 것으로 알려져 있으며 표적항원은 주로 proteinase 3 (PR3)이다[4].

류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA) 환자에서 WG가 발생하는 경우는 매우 드물며 해외에서는 몇 차례 보고된 적이 있으나 [5-13] 국내에서는 아직 보고된 사례가 없다. 또한 핵주위(perinuclear) ANCA (p-ANCA)가 양성인 경우 항myeloperoxidase (MPO) 항체가 음성인 경우는 세계적으로도 거의 보고된 바 없다. 본 저자들은 RA 환자에서 발생한 WG에서 p-ANCA가 양성인 경우 항MPO 항체가 음성으로 관찰되어 보고하는 바이다.

증례

62세 여자환자가 조조강직(morning stiffness)을 동반한 다발성 관절통을 주소로 내원하였다. 환자는 2004년 타 병원에서 RA로

Corresponding author: Think-You Kim

Department of Laboratory Medicine, Hanyang University Medical Center,
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8975, Fax: +82-2-2298-1735, E-mail: tykim@hanyang.ac.kr

Received: July 31, 2014

Revision received: August 25, 2014

Accepted: September 29, 2014

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

© 2015, 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.

진단받았으며 본원 내원 당시 손, 손목, 어깨, 무릎, 발목의 통증을 호소하였다. 2002년 고혈압, 2009년 당뇨병을 진단받았으며 이 외에도 2008년 안면마비, 폐색전증의 과거력이 있었다. 혈액검사에서 적혈구 침강속도는 103 mm/hr로 증가되어 있었다. 면역검사에서 류마티스 인자는 590 IU/mL, 항cyclic citrullinated peptide (CCP) 항체는 232 U/mL로 고역가의 양성이었다. 면역혈청검사에서 C반응단백질은 18.7 mg/dL로 증가되어 있었다. 2010년 미국 류마티스 학회와 유럽 류마티스 학회에서 공동으로 정한 RA의 분류 기준을 적용하면 1) 14개의 관절 침범(5점), 2) 고역가의 류마티스 인자와 항CCP 양성(3점), 3) 적혈구 침강속도 증가(1점), 4) 6주 이상의 유병기간(1점)에 해당하여 총 10점으로 RA가 분명한 환자였다. Autoimmune target (AIT) 검사에서 반점형(speckled pattern) 양상과 골격형(skeleton pattern)양상이 각각 1:160의 역가로 관찰되었고 ANCA 검사에서 p-ANCA가 1:2,560의 역가로 관찰되었다. 항PR3 항체와 항MPO 항체는 음성이었으며 소변 검사는 정상 소견을 보였다. 입원 후 시행한 흉부 X선 검사와 흉부 컴퓨터 단층촬영(Computed tomography, CT) 검사에서 다발성 결절이 발견되어 가는바늘 흡인생검을 시행하였다. 가는바늘 흡인생검 결과 농양 소견이 보여 이에 대한 치료를 하였으나 이후 시행한 흉부 CT 검사에서 크기의 변화를 보이지 않았다. 이에 류마티스 결절이나 혈관염 의심하에 개방폐생검을 실시하였고 괴사성 육아종성 혈관염의 소견을 보여 WG로 진단(WG 분류 범주 중 2가지에 해당, 비정상적인 흉부 방사선 소견, 조직검사에서 혈관 내 또는 혈관 주위의 육아종성 염증 소견)을 하였다.

고 찰

RA와 ANCA 관련 혈관염은 종종 연관이 있는 것으로 보고되고 있고[6] WG와 RA가 동반된 케이스도 몇 차례 보고된 바 있다[5-13]. RA와 WG가 유전적으로 유사성을 가진다는 보고도 있었는데 RA의 소인으로 생각되는 PTPN22 620W의 다형성(polymorphism)이 ANCA 양성인 WG 환자에서도 유의하게 높은 빈도로 관찰되었다[14]. 또한 최근의 연구에서 RA와 연관성을 보이는 cytotoxic T-lymphocyte antigen (CTLA-4)의 유전적 다형성이 WG 환자에서도 발견되었다[15]. 이 외에도 WG 환자의 자녀들에서 RA의 발생률이 높게 나타나는 결과도 보였는데[16] 상기 연구들을 통해 두 질환이 유전적인 유사성을 가지고 이를 통해 비슷한 발병 기전을 가질 수도 있다고 생각되고 있다.

ANCA는 주로 혈관염을 진단하는 데 유용한 검사로 사용되어 왔다. ANCA를 검사할 때는 간접면역형광법(Indirect immunofluorescence, IIF)과 효소결합면역측정법(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)이 주로 사용된다. Ethanol fixed neutrophil sub-

strate를 사용했을 경우에 IIF에서 ANCA는 두 가지 형태로 분류되는데 세포질이 고르게 염색되면서 핵엽사이 중심부에 형광이 강조되어 보이는 c-ANCA와 핵 주변을 따라 염색되는 p-ANCA로 구분된다. c-ANCA의 주 표적 항원은 PR3, p-ANCA의 주 표적 항원은 MPO로 알려져 있지만 그 외의 항원들도 표적항원이 될 수 있다[17]. p-ANCA는 항핵항체의 존재 시 위양성으로 판독될 수 있는데[18] 본 증례의 경우는 환자의 p-ANCA 역가는 1:2,560으로 고역가였던 반면 AIT 검사에서는 반점형, 골격형 두 형 모두에서 1:160의 역가로 높지 않았기 때문에 위양성의 가능성은 거의 없을 것으로 생각된다. ELISA를 이용한 검사법은 IIF법과는 달리 특정 항체를 검출하며 항MPO 항체와 항PR3 항체를 측정하게 된다. 따라서, IIF법과 ELISA법의 양성률은 서로 다를 수 있다.

p-ANCA는 RA와 WG 두 질환에서 모두 나타날 수 있다. RA 환자에서는 IIF로 검사했을 때 약 16-52%의 환자에서 p-ANCA가 양성으로 나타나는 것으로 보고되었으며 ELISA로 검사할 경우에는 약 3-32%까지 양성으로 나타나는 것으로 보고되고 있다[19]. 이때 양성으로 나타날 경우에는 질환의 중증도나 신장침범과 연관이 있다는 연구 결과도 있었다[20]. 또한 몇몇 연구에서는 p-ANCA가 RA의 초기 표지자로서의 가능성도 제기된 바 있다[20,21]. 한편 WG에서는 c-ANCA가 특이적인 것으로 알려져 있으나 p-ANCA도 나타날 수 있으며 Hagen 등[22]은 IIF로 검사할 경우 처음 진단되는 WG 환자의 약 20%에서 p-ANCA가 나타나며 ELISA로 검사할 경우 역시 약 20%의 환자에서 항MPO 항체가 양성으로 나타나는 것으로 보고하였다.

1970년 이후부터 RA 환자에서 WG가 발생한 증례 중 영문으로 보고된 증례는 총 12건이었고, 그 중에 ANCA 검사에 IIF와 ELISA를 모두 검사한 경우는 8건이었다[5-13]. 검사 결과를 보면 c-ANCA(+)/항PR3(+) 환자가 5명으로 가장 많았고, p-ANCA(+)/항MPO(-) 환자가 2명, c-ANCA(+)/항PR3(-) 환자가 1명이었다. 본 증례를 포함시킨다면 증례의 1/3의 검사결과가 p-ANCA는 양성이면서 항MPO 항체 음성이라고 볼 수 있었다. RA에서 발생한 WG의 증례 수가 충분하지 않기 때문에 통계적으로 의미가 있다고 보기는 어렵지만 기존의 연구에서 WG 환자에서 90% 가까이 c-ANCA가 양성으로 나온 것과는 차이가 있는 결과였다[2].

WG는 100,000명당 3명의 발생빈도를 보이는 드문 질환으로 본 증례처럼 전형적인 상기도 침범을 보이지 않고 우연히 발견된 경우 진단이 어려울 수 있다. 특히 WG에서 특징적으로 나타나는 c-ANCA가 음성인 경우 더욱 진단에 어려움이 있을 수 있다. 하지만 RA에서 발생한 WG 환자들을 비교한 결과 본 증례를 포함한 일부 환자들에서 c-ANCA 음성, p-ANCA 양성, 항 MPO항체 음성인 검사결과를 보였다. 따라서 RA 환자에서 WG가 의심되는 경우 c-ANCA가 음성이더라도 p-ANCA가 양성으로 나타나면서 항MPO

항체가 음성으로 나타난다면 WG의 가능성이 충분하다는 것을 염두에 두어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 증례는 RA 환자에서 발생한 WG에서 c-ANCA 음성, p-ANCA 양성, 항MPO 항체 음성으로 나타난 증례로 향후 WG의 진단에 도움이 될 것으로 생각된다.

요 약

베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis, WG)은 항호중구 세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) 중 세포질(cytoplasmic) ANCA (c-ANCA)와 높은 연관성을 보이는 것으로 알려져 있다. 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA) 환자에서 WG가 발생하는 경우는 매우 드물며 해외에서는 몇 차례 보고된 적이 있으나 국내에서는 아직 보고된 사례가 없다. 본 저자들은 RA 환자에서 발생한 WG에서 핵주위(perinuclear) ANCA (p-ANCA) 양성이면서 항myeloperoxidase (MPO) 항체가 음성으로 관찰되어 보고하는 바이다. 62세 여자환자가 다발성 관절통을 주소로 내원하였다. 혈액검사에서 류마티스 인자와 항cyclic citrullinated peptide 항체는 고역가 양성이었다. 적혈구 침강속도와 C반응단백질은 증가되어 있었다. 2010년 미국 류마티스 학회와 유럽 류마티스 학회에서 공동으로 정한 RA의 분류법주를 적용하면 총 10점으로 RA가 분명한 환자였다. Autoimmune target 검사에서 반점형(speckled pattern), 골격형(skeleton pattern)이 각각 1:160의 역가로 관찰되었고 ANCA 검사에서 p-ANCA가 1:2,560의 역가로 관찰되었다. 항proteinase3 항체와 항MPO 항체는 음성이었다. 입원 후 시행한 흉부 X선 검사와 흉부 컴퓨터 단층촬영 검사에서 다발성 결절이 발견되었고 류마티스 결절이나 혈관염이 의심되어 개방폐생검을 실시하였다. 괴사성 육아종성 혈관염이 발견되어 WG로 진단하였다. RA를 가진 환자에서 발생한 WG의 특이한 자가항체 양성(c-ANCA 음성, p-ANCA 양성, 항MPO 항체 음성)을 증례로 보고하는 바이며, 이를 통해 향후 WG의 진단에 도움이 되고자 한다.

REFERENCES

- Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis: pathology and review of the literature. *AMA Arch Pathol* 1954;58:533-53.
- Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:949-86.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
- Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;23:425-9.
- Spoerl D, Pers YM, Jorgensen C. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis: two case reports and review of literature. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2012;8:19.
- Szilasi M, Mátyus J, File I, Szűcs G, Rákóczi E, Pfliegler G, et al. Association of ANCA-associated vasculitis-rheumatoid arthritis overlap syndrome in four patients: rituximab may be the right choice? *Autoimmunity* 2012;45:304-9.
- Sturrock RD and Ratnesar P. Wegener's granulomatosis occurring in a patient with pre-existing rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pract* 1974;28:183-4.
- Ohashi H, Itoh M, Ogawa N, Sudo Y, Endo S, Okugawa T, et al. Wegener's granulomatosis in a patient with a rheumatoid arthritis. *Intern Med* 1992; 31:1128-31.
- Schwarz-Eywill M, Mantaka P, Unger L, Wittek A, Nüsslein H. First-time manifestation of generalized Wegener's granulomatosis despite methotrexate. *Br J Rheumatol* 1998;37:344-5.
- Chinoy H and McKenna F. Wegener's granulomatosis and rheumatoid arthritis overlap. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:588-9.
- Douglas G, Bird K, Flume P, Silver R, Bolster M. Wegener's granulomatosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:2064-9.
- Pai S, Panda M. Limited Wegener's granulomatosis presenting as lung nodules in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. *Cases J* 2008;1:417.
- Broshtilova V, Iliev E, Gantcheva M. Etanercept-induced Wegener granulomatosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2013;26(1):73-6.
- Jagiello P, Aries P, Arning L, Wagenleiter SE, Csernok E, Hellmich B, et al. The PTPN22 620W allele is a risk factor for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2005;52:4039-43.
- Chung SA, Xie G, Roshandel D, Sherva R, Edberg JC, Kravitz M, et al. Meta-analysis of genetic polymorphisms in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) reveals shared susceptibility loci with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3463-71.
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial associations of rheumatoid arthritis with autoimmune diseases and related conditions. *Arthritis Rheum* 2009;60:661-8.
- Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic

- vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013;12:487-95.
18. Schmitt WH and van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:9-17.
19. Pagnoux C, Seror R, Bérezné A, Rouabhia S, Goulvestre C, Guillevin L. Remittent non-destructive polysynovitis in P-ANCA-positive vasculitis patients with anti-CCP antibodies. *Joint Bone Spine* 2010;77:604-7.
20. Mustila A, Korpela M, Mustonen J, Helin H, Huhtala H, Soppi E, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in rheumatoid arthritis: a marker of severe disease with associated nephropathy. *Arthritis Rheum* 1997;40:710-7.
21. Jearn LH and Kim TY. Reevaluation of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Korean Rheum Assoc* 2004;11:52-6.
22. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, Andrassy K, Csernok E, Gaskin G, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 1998;53:743-53.