

골수섬유증과 동반된 베체트병 1예

김정욱 · 이상훈 · 송 란 · 이연아 · 홍승재 · 양형인

경희대학교 의학전문대학원 류마티스내과

A Case of Behçet's Disease Associated with Myelofibrosis

Jung-Wook Kim, Sang-Hoon Lee, Ran Song, Yeon-Ah Lee, Seung-Jae Hong, Hyung-In Yang

Department of Rheumatology, School of Medicine,
Kyung Hee University, Seoul, Korea

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis of unknown etiology that is rarely observed in association with leukemia and other hematologic disorders. We recently encountered a patient who presented with BD associated with myelofibrosis that was not attributable to other underlying causes. The patient was a 49-year-old man with a 3-year history of probable BD diagnosed by clinical findings; he

was admitted because of anemia and splenomegaly. Bone marrow examination revealed myelofibrosis. After steroid therapy, the patient's symptoms of BD improved, and his hemoglobin level recovered. Therefore, we believe that the patient had BD with bone marrow involvement.

Key Words. Behçet's disease, Myelofibrosis, Hematologic involvement

서 론

베체트병은 원인 미상의 전신성 혈관염을 특징으로 하는 질환으로 구강 궤양, 음부 궤양, 포도막염, 피부증상, 관절 증상 등이 특징적이며 위장관계, 신경계, 혈관 등을 침범하여 이에 따른 증상을 유발할 수도 있다. 베체트병은 세계 여러 지역에서 발병하나 특히 한국, 중국, 일본, 터키에서 빈도가 높다 (1). 혈액학적으로 베체트병은 종종 백혈구 증가증을 동반하지만 다른 세포계통의 혈구감소증과 동반되는 것은 드물다. 또한 백혈병이나 다른 혈액질환과의 관련성은 더욱 드물며 소수에서 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)과 동반된 예가 보고되고 있다 (2,3). 하지만 아직까지 골수섬유증과 동반된 베체트병은 보고된바 없으며 저자들은 다른 원인 없이 발생한 골수섬유증과 동반된 베체트병 환자를 경험하였기에 이를 문헌

고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 49세, 남자

주 소: 복부 종괴와 어지러움증

현병력: 환자는 3년전부터 반복적인 구강궤양, 피부병변(erythema nodosum) 및 양측 무릎 관절염 등의 증상으로 베체트병 의심 하에 본원에서 콜히친 및 아자티오프린 등으로 약물치료 하면서 증상의 악화와 호전을 반복해 오던 중 내원 4주전부터 구강궤양(그림 1A), 피부 병변(그림 1B), 피로감, 관절통을 동반한 양측 무릎의 부종이 심해지고 새로이 음부 궤양(그림 1C)이 발생하였다. 환자는 3개월간 6 kg의 체중감소와 야간발한 및 어지러움증이 지속되고 좌상복부에 종괴가 만져져서 입원하였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 입원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수 100 회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.7°C였다. 만성 병색을 보였으며 결막은 약간 창백했으며 구강 점막에 여러 개의 동통성 궤양이 있었다(그림 1A). 양측 하지에 다양한 크기의 다발성 결절성 홍반(그림 1B)과 음낭과 항문주위로 여러

<접수일 : 2011년 5월 28일, 수정일 (1차: 2011년 7월 26일, 2차: 2011년 8월 17일), 심사통과일 : 2011년 8월 17일>
통신저자 : 이 상 훈

서울시 강동구 상일동 149

경희대학교 의학전문대학원 류마티스내과

E-mail : bolttaguni@yahoo.co.kr



Figure 1. Aphthous lesions on the tongue and lip (A). Erythema nodosum lesions scattered over the legs (B). Multiple scrotal and perianal ulcers that developed at a later stage (C).

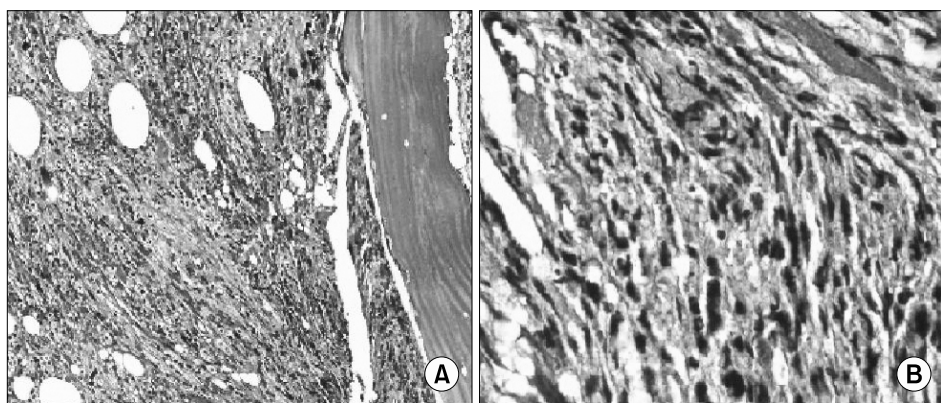


Figure 2. Bone marrow biopsy sections showing coarse bundles of collagen fibers (Masson's trichrome stain). (A) ×200, (B) ×1,000.

개의 궤양이(그림 1C) 관찰되었다. 복부에는 좌늑골 하연 하방으로 7 cm 정도의 비장 종대를 관찰할 수 있었고 간종대나 림프절 종대는 없었다. 안과적 검사소견 상 이상소견은 발견되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사상 백혈구수 $6,600/\text{mm}^3$ (호중구 76%, 림프구 16.6%, 단핵구 4.8%, 호산구 1.8%, 유핵적혈

구 $1/100\text{WBC}$), 혈색소치 8.3 g/dL, 적혈구 용적률 31.5%, 혈소판 $184 \times 10^3/\mu\text{L}$, 망상적혈구 4.74%, 혈구 침강속도 27 mm/h 었다. 특히 혈색소 수치는 3년 동안 외래 경과 관찰 중 10~12 g/dL정도 측정되던 혈색소 수치보다 더 낮아진 수치였다. 생화학 검사상 요산 11.4 mg/dL, CRP 1.81 mg/dL, LD 1,614 IU/L (정상치: 233~497 IU/L)로 상승해

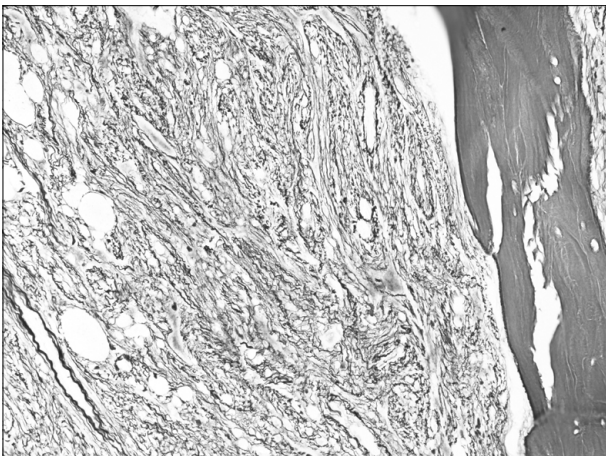


Figure 3. Reticulin staining of the bone marrow showing marked diffuse reticulin fibrosis (reticulin stain, $\times 200$).

있었다. 혈청 보체검사에서 C3는 91 mg/dL, C4는 25 mg/dL로 정상범위였다. 말초혈액 도말검사는 정색성 정구성 빈혈과 정도의 적혈구 부동증(anisocytosis) 소견을 보였으며 눈물방울적혈구(tear drop cell)가 드물게 관찰되었으나 백적아구증(leukoerythroblastosis)은 없었다. Pathergy 검사와 HLA-B51은 음성이었다.

골수 조직검사: 비장종대 와 빈혈의 원인 감별 위해 시행한 골수 조직검사에서는 무효천자(dry tap)로 세포수가 드물게 관찰되었고 거친 콜라겐 섬유(collagen fiber) 다발이 고밀도 레티쿨린(reticulin)에 혼합되어 있으며 골경화성 변화가 전체 섹션에서 관찰되고 있었다(그림 2). 골수생검에 대한 레티쿨린 염색에서 미만성으로 섬유화된 레티쿨린을 보이고 있었으며(그림 3) 골수 염색체검사결과 정상 핵형이었다. 또한 Janus kinase (JAK) 유전자 변이는 관찰되지 않았다.

방사선검사 소견: 잠재된 감염이나 악성종양 등 골수섬유증을 유발할 수 있는 원인을 찾기 위해 시행한 흉부 및 복부 CT에서 장경 23 cm의 현저한 비장종대를 관찰할 수 있었으나 다른 이상소견은 없었다.

치료 및 경과: 환자는 골수섬유증을 동반한 베체트병으로 진단되었고 정맥으로 메칠프레드니솔론 500 mg/d로 3일간 pulse therapy 하였으며 이어서 경구제제로 전환하여 30 mg/d로 유지하여 퇴원하였다. 환자는 구강궤양, 성기궤양 및 어지러움 등 임상 증상이 호전되었으며 이후 메칠프레드니솔론 감약화(tapering)하여 현재 8 mg/d로 복용유지하며 외래추적 관찰 중이며 최근 검사한 혈색소치는 11.9 g/dL로 정상화 되었다.

고 찰

베체트병은 병리학적으로는 만성적인 혈관염과 급성 호중구 염증 양상을 보이면서 임상적으로 재발성의 구강궤양 및 음부궤양, 포도막염 등을 특징으로 하는 전신의 염

증성 질환이다 (4). 또한 피부증상 및 관절증상을 비롯하여 신경계, 위장관계, 호흡기계 등을 침범하여 다양한 증상을 나타낸다. 베체트병은 전 세계적으로 보고되고 있지만 지역별로 발생률과 임상양상에 있어서 큰 차이를 보인다. 우리나라를 비롯하여 극동아시아에서부터 중동을 거쳐 지중해 연안에 이르는 지역은 발생이 높은 반면 유럽과 북미에서는 상대적으로 적다 (5). 베체트병에서 골수형성이상증후군 이외의 혈액질환이나 백혈병과 관련된 예는 드물게 보고되고 있으며 골수형성이상증후군과 연관된 베체트병이 종종 보고되고 있다 (6). 하지만 골수섬유증과 동반된 베체트병의 예는 현재까지 보고된 바가 없다.

베체트병은 염증조직 내로 중성구와 T세포의 침윤, 중성구의 과다반응, T세포의 이상소견, 항진된 T세포 매개성 반응 등의 이상 면역 반응이 관련되어 있는 만성 염증성 질환으로서, 특히 Th1 면역반응에 관련된 사이토카인들인 IL-2, IL-12, IFN- γ , 그리고 TNF- α 및 TNF- α 수용체의 발현이 증가해 있다 (7,8). 특히 TNF- α 는 중성구와 혈관 내피 세포를 활성화시켜 염증 반응을 증폭시키고, 세포 자멸사에 중요한 역할을 담당 하며, 베체트병을 포함한 자가면역 질환에서 골수기능저하 와 관련이 있을 것으로 추정된다 (9). 정상 중성구에서 TNF- α 는 반응성 산소기(reactive oxygen species) 생산을 촉진 시키는 것으로 알려져 있고 (10), 활성화된 중성구에 의해 과도하게 생성된 반응성 산소기는 베체트병에서 조직 손상을 유발하는 것으로 생각된다. 또한 이로 인해 베체트병과 관련된 혈액학적 임상양상의 발현과 연관성이 있을 것으로 생각된다 (2). 마찬가지로 활성화된 중성구에서 생산된 여러 사이토카인들이 줄기 세포(stem cell)의 clonal transformation을 유발하고 만성골수성백혈병 발생에 관련이 있을 것으로 생각 되고 있다. 베체트병에서 동반된 만성골수성백혈병은 주로 염색체 변이를 동반하며 몇몇 증례가 보고되고 있으나 그 관련성에 대해서는 확실히 알려진바 없으며 두 질환 중 발현순서도 증례마다 차이점이 있다 (11). 골수의 섬유화는 골수 증식성 종양(myeloproliferative neoplasm), 급·만성 골수성 혈액종양, 모상세포백혈병(hairy cell leukemia) 등과 같은 다양한 골수 종양과 연관된 병적인 상태이다. 또한 골수섬유화는 골수를 침범하는 결핵 등과 같은 감염이나 고형종양의 골수 내 전이와도 관련성이 있다 (12). 골수의 손상은 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)와 같은 자가면역 질환에서도 나타날 수 있는 것으로 알려져 있으며 (13) Paquette 등은 SLE 와 동반된 골수섬유증의 몇몇 예를 보고하였다 (14). 골수섬유화를 일으키는 많은 질환들에서 거대핵세포(megakaryocyte)와 혈소판의 수와 기능의 이상이 관찰되고 있는데 이는 platelet-derived growth factor나 transforming growth factor- β 등의 사이토카인을 통해 골수의 섬유화를 유발한다고 알려져 있다 (12). 현재까지 베체트병에서 이러한 사이토카인에 대한 연구가 적어 가정에 제한이 있지만 베체트병에서 혈소판의 기능이 활

성화 된다는 (15) 사실을 고려하면 활성화된 혈소판이나 중성구등에서 생성된 사이토카인들이 골수섬유화에 영향을 미쳤을 가능성도 생각해 볼 수 있겠으며 베체트병의 병태생리가 반복적인 염증반응임을 고려해 보면 반복되는 염증반응도 또한 영향을 미쳤을 가능성도 생각해 볼 수 있겠다. 본 증례에서 베체트병의 발병 수년 이후에 비장종대 및 빈혈의 악화 등으로 발현된 골수섬유증의 발생은 베체트병에 의한 이차적인 원인에 의한 가능성을 먼저 생각해 볼 수가 있겠고 또한 이전 3년 동안 10~12 g/dL 정도의 혈색소 수치는 베체트병에서 흔히 보이는 만성질환에 의한 빈혈로 판단 하였으나 입원 당시 구강 궤양 등의 임상증상의 악화와 함께 혈색소 수치가 더욱 감소하였고 고용량의 스테로이드 투여 후 증상은 물론 빈혈이 호전된 것은 전신 감염이나 악성 종양 등과 같은 골수섬유증을 유발할 만한 기저 질환의 증거가 없는 상황에서 베체트병이 골수에 영향을 미쳐 나타난 현상으로 의심할 수 있게 하는 소견이다. 베체트병의 골수 침범의 보고가 없는 상태에서 이러한 가정에 제한이 있고 관련성이 적은 두 질환의 단순한 동시 발현의 가능성도 있지만 앞으로 몇몇의 증례와 이에 대한 추가적인 연구들이 모인다면 베체트병과 골수섬유증의 관련성에 대한 좀더 확실한 증거를 얻을 수 있을 것이다.

결론적으로 베체트병에서 빈혈 및 혈소판 감소증, 미성숙 세포의 출현등은 드물게 보이는 현상이지만 임상상들은 이러한 소견을 보이는 환자들에서 베체트병에 의한 골수 반응소견의 가능성이나 혹은 동반된 혈액질환 유무를 주의 깊게 관찰해야 한다.

요 약

저자들은 베체트 병과 동반된 골수섬유증을 발견하였고 스테로이드로 치료하여 임상증상과 혈색소치를 비롯한 검사결과의 호전을 보여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
2. Ohno E, Ohtsuka E, Watanabe K, Kohno T, Takeoka K, Saburi Y, et al. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndromes. A case report and a review of the literature. *Cancer* 1997;79:262-8.
3. Oh EJ, Yoon JS, Park YJ, Cho CS, Kim BK. Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a case report. *J Korean Med Sci* 1999;14:685-7.
4. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
5. Jaber L, Milo G, Halpern GJ, Krause I, Weinberger A. Prevalence of Behçet's disease in an Arab community in Israel. *Ann Rheum Dis* 2002;61:365-6.
6. Cengiz M, Altundag MK, Zorlu AF, Güllü IH, Ozyar E, Atahan IL. Malignancy in Behçet's disease: a report of 13 cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2001;20:239-44.
7. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(5 Suppl 24):S6-12.
8. Rotteveel FT, Kokkelink I, van Lier RA, Kuenen B, Meager A, Miedema F, et al. Clonal analysis of functionally distinct human CD4+ T cell subsets. *J Exp Med* 1988;168:1659-73.
9. Arimura K, Arima N, Matsushita K, Akimoto M, Park CY, Uozumi K, et al. High incidence of morphological myelodysplasia and apoptotic bone marrow cells in Behçet's disease. *J Clin Immunol* 2007;27:145-51.
10. Yuo A, Kitagawa S, Suzuki I, Urabe A, Okabe T, Saito M, et al. Tumor necrosis factor as an activator of human granulocytes. Potentiation of the metabolisms triggered by the Ca²⁺-mobilizing agonists. *J Immunol* 1989;142:1678-84.
11. Budak-Alpdoğan T, Demirçay Z, Alpdoğan O, Direskeneli H, Ergun T, Bayik M, et al. Behçet's disease in patients with chronic myelogenous leukemia: possible role of interferon-alpha treatment in the occurrence of Behçet's symptoms. *Ann Hematol* 1997;74:45-8.
12. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol* 2007;139:351-62.
13. Cappio FC, Vigliani R, Novarino A, Camussi G, Campana D, Gavosto F. Idiopathic myelofibrosis: a possible role for immune-complexes in the pathogenesis of bone marrow fibrosis. *Br J Haematol* 1981;49:17-21.
14. Paquette RL, Meshkinpour A, Rosen PJ. Autoimmune myelofibrosis. A steroid-responsive cause of bone marrow fibrosis associated with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:145-52.
15. Pamuk GE, Pamuk ON, Orüm H, Demir M, Turgut B, Cakir N. Might platelet-leucocyte complexes be playing a role in major vascular involvement of Behçet's disease? A comparative study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:113-7.