

류마티스관절염 환자에서 혈관염을 동반하여 발병한 다발성 골수종 1예

손경민¹ · 김자경¹ · 김현아¹ · 박혜림² · 박은주³ · 오지민⁴ · 서영일¹

한림대학교 의과대학 성심병원 내과학교실¹, 병리학교실², 피부과학교실³, 안양샘병원 류마티스내과⁴

Vasculitis as a Presenting Feature of Multiple Myeloma in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Kyeong Min Son¹, Ja Kyung Kim¹, Hyun Ah Kim¹, Hye Rim Park²,
Eun Ju Park³, Ji Min Oh⁴, Young Il Seo¹

Departments of Internal Medicine¹, Pathology² and Dermatology³, Hallym University Sacred Heart Hospital,
College of Medicine, Department of Rheumatology, Sam Hospital⁴, Anyang, Korea

Paraneoplastic vasculitis is a part of secondary vasculitis, the hematological neoplasm, such as lymphoma or myelodysplastic syndrome, which is most frequently observed. However, in multiple myeloma, cutaneous vasculitis is a rare complication, particularly as an initial clinical symptom. We report one case where a purplish reticulated patch on the

lower extremity and an ear lobe skin necrotic change developed in a rheumatoid arthritis patient. He was diagnosed with multiple myeloma and cutaneous vasculitis.

Key Words. Vasculitis, Multiple myeloma, Rheumatoid arthritis

서 론

다발성 골수종은 형질 세포의 비정상적 증식 질환으로 임상 증상은 이러한 암세포가 직접 골수에 침범하거나 과생성된 단일 면역글로불린의 침착에 의해 나타난다. 주로 골 통증과 함께 병적 골절, 신부전, 빈혈, 감염, 출혈, 과골로블린증, 과칼슘혈증 등이 발생한다. 이러한 다발성 골수종에서 피부 병변이 나타나는 경우는 드물며 특히 혈관염에 의한 피부 병변을 첫 증상으로 내원하여 다발성 골수종을 진단 받은 예는 국내에 보고된 예가 없었다. 이에 저자들은 류마티스관절염 환자에서 피부 병변을 주소로 내원하여 다발성 골수종을 진단한 경험을 하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 50세 남자

주 소: 양측 귀의 피부 괴사 및 하지의 피부 병변

현병력: 환자는 외부 병원에서 3년 전 혈청 음성 류마티스관절염으로 진단받고 치료받던 환자로 내원 2주전부터 발생한 하지의 피부 병변과 양측 귀의 피부 괴사를 주소로 전원되었다.

과거력: 당뇨는 8년 전 진단받고 인슐린 치료 중이었으며 만성 B형 간염은 1년 전 진단 후 entecavir 0.5 mg 복용 중이었다. 류마티스관절염은 leflunomide 20 mg, hydroxychloroquine 200 mg, cyclosporine 50 mg을 사용중이었고 1년 전부터는 양 발가락의 레이노 현상과 함께 하지 저린감을 호소하였다.

<Received : January 20, 2012, Revised : February 23, 2012, Accepted : March 20, 2012>

Corresponding to : Young Il Seo, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896, Pyongchon-dong, Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea. E-mail : yiseo@hallym.or.kr

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.

가족력: 특이 사항은 없었다.

신체 검사 소견: 내원 당시 혈압은 150/90 mmHg, 맥박 84/분, 호흡 20회/분, 체온은 36°C이었다. 신체검사에서 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 호흡곤란을 호소하지 않았으며 신체검사상 폐음과 심음은 정상이었다. 양손바닥에 망상피반이 관찰되었고 양 하지에 수포를 동반한 보라색의 망상반점이 관찰되고 양쪽 귀에는 괴사성 변화가 관찰되었다(Figure 1).

검사 소견: 일반혈액 검사에서 혈색소 11.8 g/dL, 백혈구 $12,900/\text{mm}^3$ (중성구 84.5%), 혈소판 $171,000/\text{mm}^3$ 이었다. ESR와 CRP는 90 mm/hr (정상범위 0~10), 10.59 mg/L (정상범위 0~5)로 증가되어 있었다. 생화학 검사에서 BUN 31.1 mg/dL, creatinine 0.96 mg/dL, Ca 8.1 mg/dL, P 6.0 mg/dL, AST/ALT 21/24 U/L, 콜레스테롤 154 mg/dL이었으며 총단백 8.2 g/dL, 알부민 2.4 g/dL로 알부민과 글로불린 비율의 역전이가 관찰되었다. 혈청 Ig G는 2.8 g/dL (정상범위 0.6~1.6), β_2 -microglobulin은 3.3 mg/dL (정상 <2.4)로 증가되어 있었다. PT는 13.6초(정상범위 11.5~14.0초), aPTT는 32.4초(정상범위 28~41초)로 정상 소견이었으며 항카디오리핀 Ig G/Ig M Ab 및 루푸스항응고인자도 음성이었다. 보체는 C3 123.4 mg/dL (정상범위 86~160), C4 30.55 mg/dL (정상범위 15~45), CH50 148 U/ml (정상범위 77~170)로 정상이었고, RF 및 anti-CCP는 음성, FANA는 음성, extractable nuclear antigen 검사에서 anti-Sm Ab, anti-dsDNA Ab, anti-Scl-70, anti-centromere Ab, Anti-Sm/RNP, anti-SSA(Ro), anti-SSB(La) Ab 모두 음성이었으며, cryoglobulin 및 ANCA도 음성이었다.

환자 혈청 면역전기영동검사상에서 monoclonal Ig G, kappa 형이, 뇨 면역전기영동검사상에서 Bence-Jones protein, kappa 형이 관찰되었다. 골수 검사에서는 형질세포는 32.4%로 다발성 골수종으로 진단되었다(Figure 2).

신경전도검사에서는 하지에 다발성 말초감각운동 신경

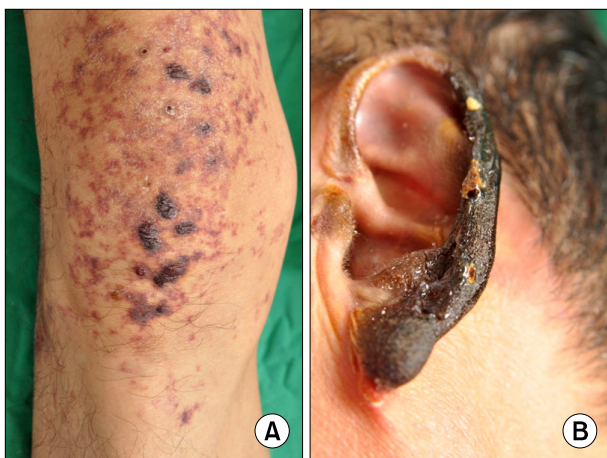


Figure 1. (A) Purplish reticulated patches with dark red bullae on the lower extremities. (B) Black colored necrotic patches on the left ear.

병증이 관찰되었고 방사선 촬영에서는 양측 발 관절 단순 방사선 촬영에서 다섯 번째 발가락에서 관절 주변부 골 감소증, 골미란이 관찰되었으며 두부 단순 방사선 촬영에서 골융해 병변은 관찰되지 않았다. 귀와 다리의 피부 병변에서 시행한 조직검사에서는 백혈구과괴혈관염과 함께 extracellular eosinophilic crystals이 침착되는 소견이 보였다. Congo red 염색에는 음성이었고, κ light chain에는 약양성으로 나타났다(Figure 3).

치료 및 경과: 다발성 골수종으로 진단하여 혈액 종양 내과로 전과되었으며 thalidomide/dexamethasone으로 유도 요법을 시행하였다.

고 찰

혈관염은 혈관벽의 염증과 이에 따른 조직 손상을 특징으로 하는 질환으로 크게 원인에 따라 원발성과 속발성 혈관염으로 구분할 수 있다. 속발성 혈관염은 감염, 교원성 질환, 한랭글로불린, 약물 등 여러 원인들에 의해 발생할 수 있으며 종양 관련 혈관염도 그 중 하나이다. 종양 관련 혈관염은 종양에서 발생하는 여러 성장인자, 싸이토 카인, 신장호르몬들에 의해 발생할 수 있으며 한 연구에 따르면 혈관염으로 진단된 환자의 2~5%에서 종양이 동반되었다 (1). 혈관염의 여러 형태 중 피부 혈관염과 결절성 다발동맥염이 종양 관련 혈관염 중 흔한 형태로 관찰되었으며 (2,3), 주로 고형암보다는 혈액암에서 더 많이 발생하였다. 혈액암 중에서도 골수이형성증후군이나 림프종에서 주로 발생하며 다발성 골수종에서는 비교적 빈도가 적었다 (3).

다발성 골수종에서 피부 병변은 크게 특이적 소견과 비특이적인 소견으로 구분할 수 있다. 특이적인 병변은 피부와

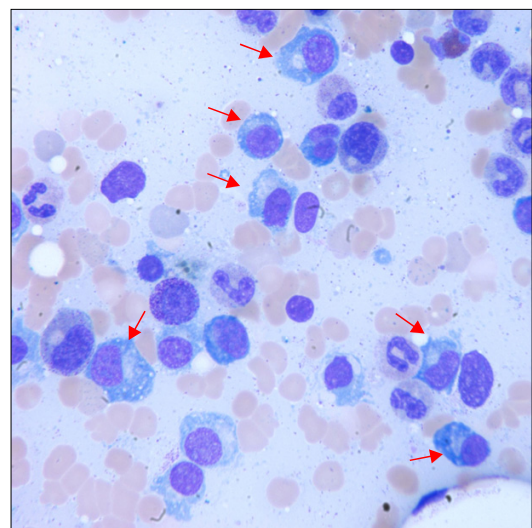


Figure 2. BM aspiration: There are some plasma cells (arrow) with low nuclear/cytoplasmic ratio, deep basophilic blue cytoplasm, distinct clear area adjacent to the nucleus and eccentrically located nucleus ($\times 1,000$).

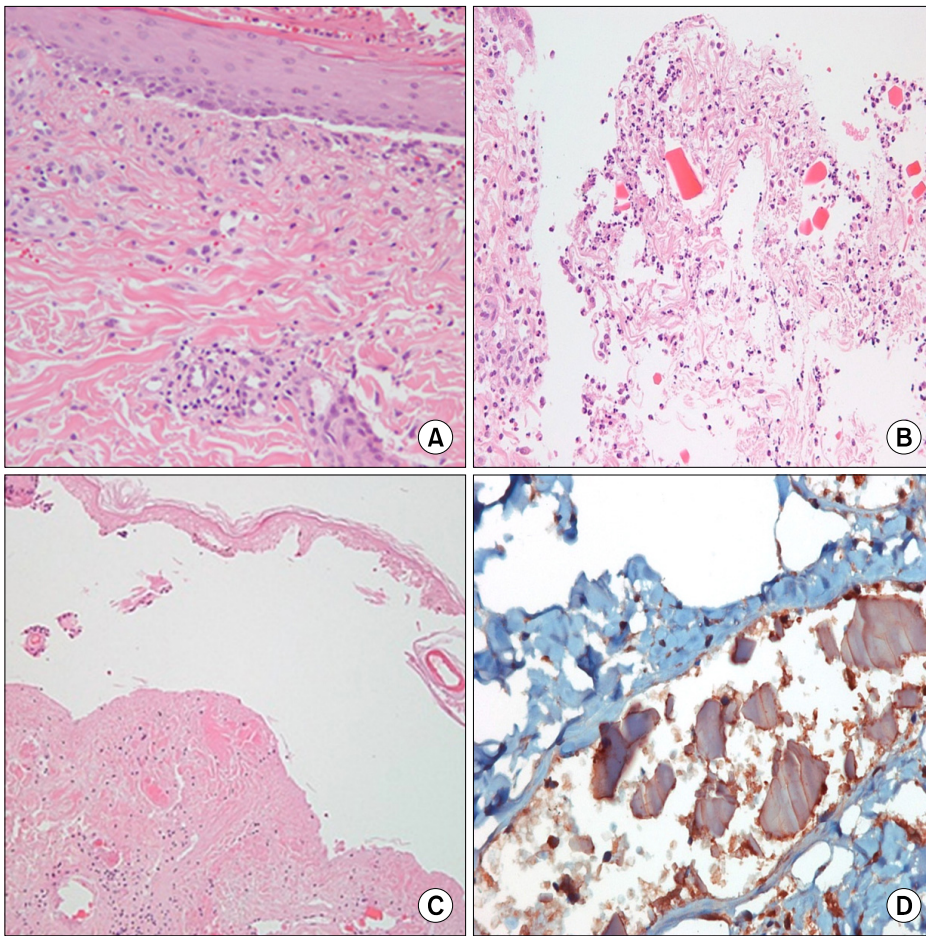


Figure 3. The histological features of skin biopsied specimen from knee (A, B) and ear (C, D). (A) Subepidermal cleft and dermal perivascular lymphocytic infiltration. (B) Eosinophilic crystals in deep dermis. (C) Subepidermal blister and dermal necrosis. (D) K light chain positivity in the intravascular eosinophilic crystals in the dermis.

점막에 골수외 형질세포종과 피부 하부에 침범된 골병소에서 직접 전이에 의한 피부 형질 세포종이 포함된다. 비특이적 병변은 다발성 골수종 경과 중에 나타날 수 있는 혈중 비정상적 단백질의 증가에 의해 발생하며 홍반, 각화 과다, 피부경화증, 괴저 농피증 등으로 나타날 수 있다 (4,5).

다발성 골수종에서 관절 증상도 드물게 나타나는 증상으로 소수관절염이나 대칭적인 다발성관절염 형태로 나타나며 이는 혈청 음성 류마티스관절염으로 오인되는 경우도 있다. 이러한 관절 증상은 암세포가 직접 관절에 침투하거나, 한냉글로불린, 면역글로불린 또는 아밀로이드 단백질 등이 관절에 침착됨으로써 나타날 수 있다 (6-8). 본 증례에서도 환자는 3년 전 수부의 대칭적인 다발성 관절통, 1시간 이상 지속되는 조조강직, 관절의 골미란 등으로 1987년 미국류마티스학회 진단기준에 따라 혈청 음성 류마티스관절염을 진단받고 치료 중이었으나 추후 다발성 골수종의 진단을 고려하였을 때 관절통의 증상은 다발성 골수종에서 관찰되는 이차적 관절염을 고려해 볼 수 있다 (8).

또한 환자에서 다발성 골수종과 다발성 말초감각운동 신경병증이 발생되어 POEMS syndrome을 고려해 볼 수 있었으나 그 외에 장기 비대(organomegaly)나 내분비 병증(endocrinopathy) 등 진단기준을 만족하는 사항이 없어 진

단기준을 만족하지는 않았다 (9).

이 환자에서 발생한 백혈구과피혈관염은 류마티스관절염 또는 B형 간염에 의한 속발성 혈관염 등도 고려할 수 있으나 류마티스관절염 및 B형 간염은 질병활성도가 잘 조절되고 있었으며 피부 조직 검사에서 κ light chain에서 약양성으로 보이는 extracellular eosinophilic crystals이 관찰되었다. 이러한 소견은 류마티스관절염이나 B형 간염의 혈관염에서는 관찰되지 않는 소견이며 다발성 골수종 환자의 골수검사서 보고된 예가 있다 (10,11). 또한 환자가 다발성 골수종을 치료한 이후 피부 증상이 호전된 점들을 종합해 볼 때 다발성 골수종에 의한 혈관염으로 판단하는 것이 더 타당할 것이다. 또한 당뇨병에 의한 신경병증에 의한 피부병변을 고려할 수 있으나 이전에 diabetic foot의 병력이 없고, 하지와 함께 양 귀의 병변이 동시에 나타난 점을 고려할 때 가능성이 낮다고 판단하였다. 또한 조직검사에서 subepidermal blister가 관찰되며 당뇨에서 관찰되는 suprabasal blister는 관찰되지 않았다. 이러한 피부 괴사 및 발진을 주소로 내원하여 다발성 골수종을 진단받은 경우는 외국에는 소수 보고된 예가 있지만 국내에서는 아직 보고된 바가 없다 (12,13).

본 증례에서는 류마티스관절염으로 치료받던 환자에서

귀와 하지에 피부 괴사 및 발진이 발생되어 다발성 골수종을 진단한 예를 보고하였으며, 이를 통하여 볼 때 비전형적인 피부 병변이 발생하는 경우 혈관염에 대한 검사와 함께 여러 원인들을 고려해 볼 수 있을 것이다.

요 약

류마티스관절염 환자에서 피부 병변을 주소로 내원하여 다발성 골수종을 진단한 경험을 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다

참고문헌

1. Sánchez-Guerrero J, Gutiérrez-Ureña S, Vidaller A, Reyes E, Iglesias A, Alarcón-Segovia D. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990;17:1458-62.
2. Kurzrock R, Cohen PR. Vasculitis and cancer. *Clin Dermatol* 1993;11:175-87.
3. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Pariès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:1473-80.
4. Güvenç B, Canataroğlu A, Gümürdülü Y, Gümürdülü D, Paydaş S. Multiple myeloma with skin involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:328-9.
5. Bayer-Garner IB, Smoller BR. The spectrum of cutaneous disease in multiple myeloma. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:497-507.
6. Jorgensen C, Guerin B, Ferrazzi V, Bologna C, Sany J. Arthritis associated with monoclonal gammopathy: clinical characteristics. *Br J Rheumatol* 1996;35:241-3.
7. Vitali C, Baglioni P, Vivaldi I, Cacialli R, Tavoni A, Bombardieri S. Erosive arthritis in monoclonal gammopathy of uncertain significance: report of four cases. *Arthritis Rheum* 1991;34:1600-5.
8. Alpay N, Artim-Esen B, Kamali S, Gül A, Kalayoğlu-Beşişik S. Amyloid arthropathy mimicking seronegative rheumatoid arthritis in multiple myeloma: case reports and review of the literature. *Amyloid* 2009;16:226-31.
9. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:591-601.
10. Brodie C, Agrawal S, Rahemtulla A, O'Shea D, Lampert I, Naresh KN. Multiple myeloma with bone marrow extracellular crystal deposition. *J Clin Pathol* 2007;60:1064-5.
11. Matoso A, Rizack T, Treaba DO. Intracellular and extracellular rhomboid shaped crystalline inclusions in a case of IgG lambda restricted plasma cell myeloma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2010;5:6.
12. Agarwal D, Sharma A, Kapoor S, Garg SR, Malaviya AN. Multiple myeloma presenting with musculoskeletal manifestations: a case report. *Int J Rheum Dis* 2010;13:e42-5.
13. Kembre PS, Mahajan S, Kharkar V, Khopkar U. Cutaneous vasculitis as a presenting feature of multiple myeloma: a report of 2 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:437-9.