Journal of Rheumatic Diseases
Vol. 20, No. 1, February 2013
http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2013.20.1.48

□ Case Report □

# 급성관절염 환자에서 진단된 성인형 주기성 호중구감소증 1예

이명진[1] · 유종진[2] · 강은하[2] · 이상국[3] · 신기철[4] · 이은영[1,5] · 이은봉[1,5] · 송영욱[1,5] · 이윤종[2,5]

서울대학교병원 내과[1], 분당서울대학교병원 내과[2], 국군 수도병원 진단검사의학과[3],
서울대학교 보라매병원 내과[4], 서울대학교 의과대학 내과학교실[5]

# Adult-onset Cyclic Neutropenia Diagnosed in a Patient with Acute Arthritis

**Myung Jin Lee[1], Jong Jin Yoo[2], Eun Ha Kang[2], Sang-Guk Lee[3], Kichul Shin[4], Eun Young Lee[1,5], Eun Bong Lee[1,5], Yeong-Wook Song[1,5], Yun Jong Lee[2,5]**

*Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital[1], Seoul, Seoul National University Bundang Hospital[2], Department of Laboratory Medicine, Armed Forces Capital Hospital[3], Seongnam, Department of Internal Medicine, Seoul National University Borame Hospital[4], Seoul National University College of Medicine[5], Seoul, Korea*

**Cyclic neutropenia (CN) is a rare disorder characterized by repetitive episodes of neutropenia and is generally associated with fever, oral mucosal ulcers, and bacterial infections in the neutropenic episodes. It usually manifests initially in infancy or childhood as an autosomal dominant or sporadic condition; however, adult-onset CN may have an autoimmune etiology. Here, we report the first case of a 22-year old man with CN in Korea. He developed acute arthralgia and fever 4 weeks after an episode of lower gastrointestinal symptoms. Serial blood cell counts showed recurrent neutropenia at 3 week intervals. Further, laboratory examination for neutropenia, including neutrophil elastase gene sequencing, did not reveal any abnormality. His arthritis and periarthritis fluctuated during his course. Under the diagnosis of CN, he received regular G-CSF therapy with partial improvement.**

***Key Words.*** **Cyclic neutropenia, Arthritis**

## 서 론

주기성 호중구감소증은 최소한 3~5일 동안 말초 혈액 호중구가 반복하여 감소하는 드문 질환으로, 골수성 전구세포(myeloid precursor)의 선택적 세포자멸사가 약 14~40일 간격으로 일어나는 것에 기인한다. 선천적인 경우 호중구 elastase 유전자(neutrophil elastase, ELA2)의 돌연변이에 의한 것으로 알려져 있으며 상염색체 우성이나 산발성으로 발생한다 (1,2). 드물게 후천적으로 발생하기도 하는데, 자가면역성 기전에 의한 것으로 생각되며 T 세포 거대과립 림프구성 백혈병(T cell large granular lymphocytic leukemia)와의 관련성도 보고되어 있다 (3,4). 환자는 호중구감소증 시기에 반복적인 발열, 구내염, 경부 림프절 종창 등의 증상을 경험하게 되므로 반복적 구강궤양과 발열이 있는 환자에서 감별하여야 할 질환으로 알려져 있다 (2,5).

국내에서는 1993년에 11세 소아환자에서 발생한 주기성 호중구감소증이 첫 보고되었고 (6), 성인에서는 17세에 발생한 주기성 범혈구 감소증 환자의 증례가 유일하다 (7). 이에 저자들은 급성 관절염으로 내원한 성인 환자에서 약

＜Received : January 13, 2012, Revised (1st: February 29, 2012, 2nd: March 15, 2012), Accepted : March 28, 2012＞
Corresponding to : Yun Jong Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82, Gumi-ro, 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. E-mail : yn35@snu.ac.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-commerical use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

3주의 주기로 호중구감소증이 반복된 성인형 주기성 호중구감소증을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자**: 22세 남자

**주 소**: 발열을 동반한 다발성 관절통

**현병력**: 이전에 건강하던 환자는 내원 2개월 전 복통 및 설사가 4일 정도 지속되었으나 대증적 치료 후 호전되었다. 내원 1개월 전 우측 발목에 가벼운 외번 손상 직후에 우측 발목과 발등에 발적을 동반한 통증과 종창이 발생하였으며 1～2일에 걸쳐 우측 손목과 좌측 무릎의 통증과 종창, 오한과 발열이 발생하였다. 외부병원에서 화농성 관절염 진단으로 좌측 무릎에 관절경 수술을 받았으나 활막액에서 배양된 균은 없었고 항균제 치료에도 증상은 호전되지 않았다. 내원 3주전 우측 무릎관절에도 통증이 발생하고 발열이 지속되어 군병원에 입원하였다. 항균제 치료에도 증상의 호전은 없었으며 혈액 및 활액 배양검사는 음성이었다. 항균제 및 aceclofenac 투여 중 혈액검사에서 호중구감소증이 발견되었고, 항균제에 의한 골수억제 가능성을 고려하여 granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)를 투여하면서 본원으로 전원되었다.

환자는 10대 후반부터 동통을 동반한 구강궤양이 1년에 2～3회 정도의 빈도로 발생하였으나, 성기부 궤양, 결절성 홍반, 건선 등을 포함한 피부 발진, 레이노현상, 광과민증, 포도막염, 염증성 요통 및 부착부염 등의 병력은 없었다.

**과거력**: 특이 사항 없었음.

**사회력 및 가족력**: 직업이 현역 군인이었으며, 가족력은 특이 사항 없음.

**신체 검사**: 내원 당시의 혈압은 141/82 mmHg, 맥박 111/분, 호흡수 24/분, 체온 37.7°C였고, 급성 병색을 보였다. 구강궤양은 발견되지 않았고 양측 편도 비대 소견을 보였다. 흉부 및 복부진찰에서 이상소견은 없었다. 관절진찰에서 우측 손목, 양측 무릎 및 우측 발목 관절에 압통과 종창이 있었으며 우측 족근중족관절에 압통이 관찰되었다. 양측 발목의 외과(lateral malleolus) 부위에 홍반 소견과 후경골근건(posterior tibialis tendon) 주행 부위에 압통이 있었다.

**검사 소견**: 전혈구검사에서 백혈구 5,500/$mm^3$ (호중구 7.5%, 림프구 37.7%, 단핵구 50.0%, 호산구 3.6%), 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 234,000/$mm^3$이었다. 적혈구침강속도는 42 mm/hr, C 반응 단백은 12 mg/dL이었다. 말초혈액 도말검사에서 소수의 적아구(normoblast)와 함께 백혈구의 좌측 편향, 비전형 림프구 및 단핵구 증가 소견을 보였다. 간기능검사에서 알칼리성인산분해효소 219 IU/L (참고범위 30～115), 알라닌 트란스아미나제 64 IU/L (참고범위 0～40)이외에는 이상소견이 없었다. 비타민 B12는 1,480 pg/mL (참고범위 160～970), ferritin은 634 ng/mL (참고범위 15～332)로 증가되어 있었고, 혈청 엽산 농도 및 소변검사는 정상이었다. 면역검사에서 B형 간염바이러스 항원, C형 간염바이러스 항체, 항핵항체, 류마티스인자 및 항-CCP 항체는 모두 음성이었고 HLA-B27은 양성이었다. Parvo 바이러스 B19 및 Epstein-Barr 바이러스에 대한 검사는 음성, 혈청 면역글로불린 농도는 정상이었고, 혈액 및 소변배양 검사도 음성이었다. 외부병원에서 시행한 골수검사에서 골수계와 적혈구계 세포의 비율은 1.2 : 1이었고, 띠 중성구 1.4%, 분엽핵중성구 2.8%, 호산구 10%, 단핵구 5.5%, 림프구 2.1%로 과립구계 세포의 분화가 선택적으로 저하된 소견을 보였다(Figure 1A).

**방사선 소견**: 흉부방사선 사진에서 특이 소견 없었으며 단순관절 방사선 사진에서 양측 무릎관절의 종창 소견만 관찰되었다. 우측 발목의 자기공명영상에서 활막 증강 및 소량의 관절삼출, 비골근건(peroneal tendon), 후경골근건 및 족지굴곡근에 건초염 소견, 외과의 골수 조영 증강이 관찰

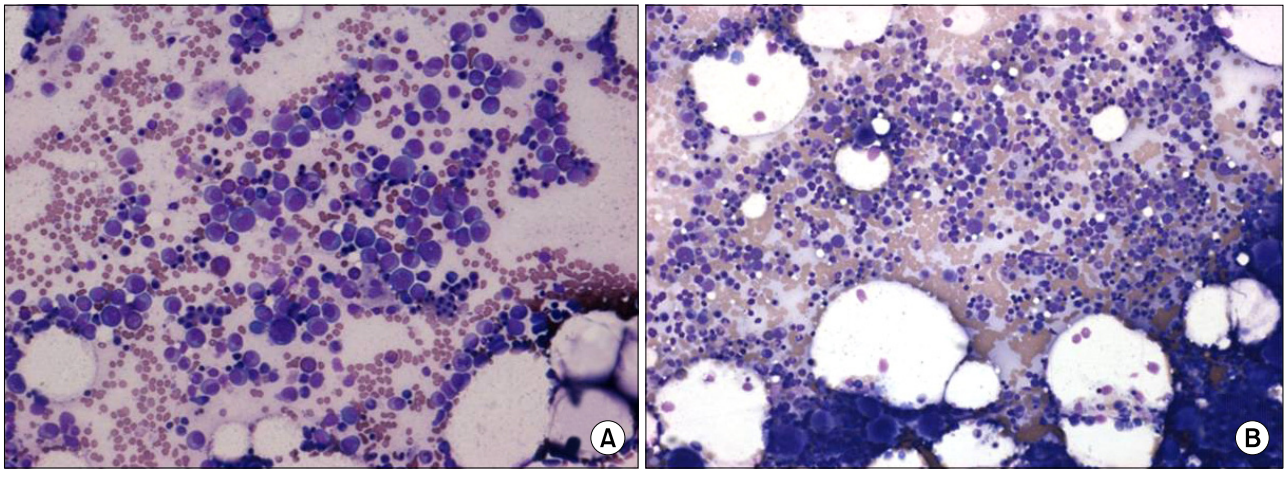


**Figure 1.** Photomicrograph of bone marrow biopsy. The number of myeloid series decreased without the reduction of megakaryocytes and erythroid precursors in the neutropenic period (A, H&E stain, ×200). However, there was no specific finding after the recovery of neutropenia, except hypocellularity, for his age (B, H&E stain, ×200).

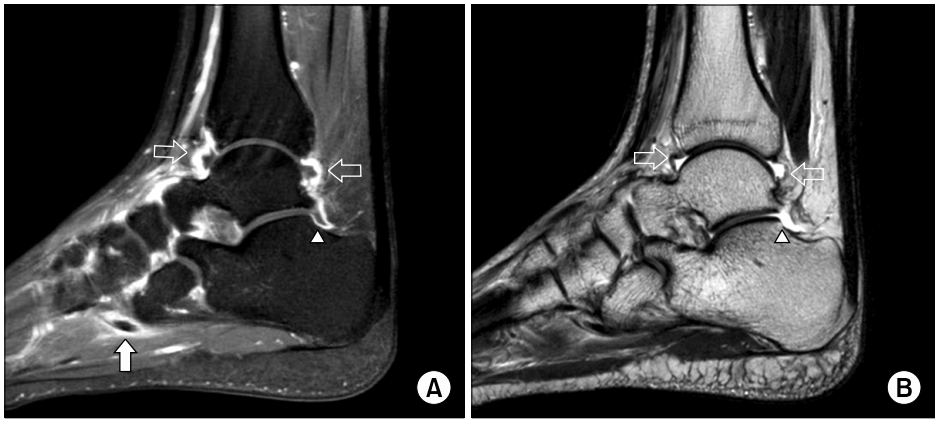


**Figure 2.** Right ankle MRI (sagittal view with contrast enhancement) demonstrated prominent tenosynovial enhancement along the peroneus longus (filled arrow) and synovial enhancement around the tibiotalar (empty arrow) and subtalar (arrowhead) joint in a T1 fat saturated image (A). Minimal effusion was observed around the tibiotalar (empty arrow) and subtalar (arrowhead) joint in a T2-weighted image (B).

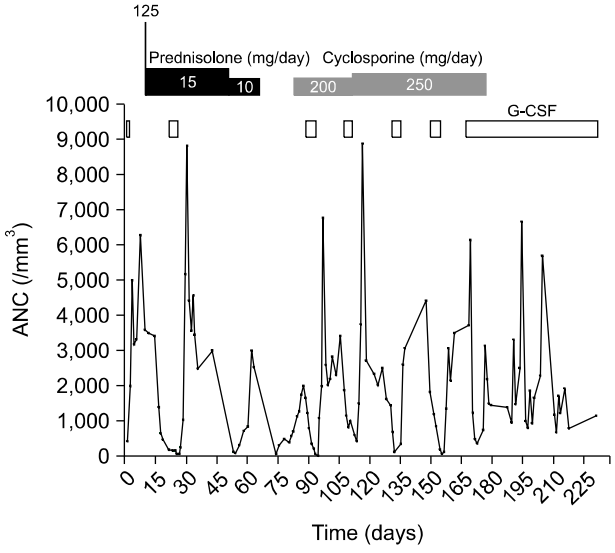


**Figure 3.** Time course of absolute neutrophil counts (ANC) in the present case.

되었다(Figure 2).

**치료 및 경과**: 입원 초기에 반응성 관절염을 고려하여 절대호중구수가 3,000/mm$^3$ 이상으로 회복된 후 prednisolone 15 mg/일 및 naproxen 1,000 mg/일을 투여하였으며 환자의 증상은 호전되었다. 입원 2주째 호중구감소증이 다시 발견되었고(절대호중구수 642/mm$^3$), 내원 전과 입원 후 aceclofenac 및 naproxen 등 carboxylic acid계열의 비스테로이드성 항염제를 사용한 것을 고려하여 enolic acid계열의 meloxicam으로 약제를 변경하였다. 이후 9일간 관찰하였으나 절대호중구수가 45/mm$^3$까지 감소하여 G-CSF를 투약하여 절대호중구수가 5,170/mm$^3$까지 회복된 후, prednisolone 15 mg/일 및 meloxicam 15 mg/일을 복용하면서 절대호중구수가 2,000/mm$^3$ 이상 유지되는 상태에서 퇴원하였다. 내원 7주째 구강 궤양, 오한 및 발열, 우측 무릎의 관절염 재발과 함께 호중구감소증(절대호중구수 266/mm$^3$)이 다시 발견되었다. 재입원하여 혈액 검사를 추적한 결과, 약 3주 간격으로 호중구감소증이 반복되는 소견을 보였고(Figure 3) 호중구감소증 발생 직전에 환자의 관절통이 악화되는 양상을 보였다. 절대호중구수가 1,129/mm$^3$로 회복되는 시점에서 재시행한 골수검사에서 골수충실도가 31～40%로 나이에 비하여 감소한 것을 제외하고 특이소견이 없었다(Figure 1B). 말초혈액도말에서 거대과립 림프구는 전시야에서 2개만 관찰되었으며 말초혈액 림프구 분획은 정상이었다. 또한, ELA2 유전자의 염기서열분석에서 돌연변이는 관찰되지 않았다. 이후 환자는 주기성 호중구감소증 진단 하에 cyclosporine을 3개월간 시도하였으나, 주기적 호중구감소증의 빈도와 중증도에 변화가 없었다. 경과 도중 호중구감소증 시기에 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)에 의한 피부농양이 발생하여 G-CSF 300 ug을 격일로 투약하였다. G-CSF 시작 후 절대호중구수가 1,000/mm$^3$ 미만으로 감소하는 기간이 줄고 동반된 관절통도 완화되었다. 현재 G-CSF 유지요법과 함께 sulfasalazine을 복용하면서 1년 동안 만성 치주염 이외에는 특별한 문제없이 외래 진료 중이다.

## 고 찰

주기성 호중구감소증은 발생률이 약 1,000,000명 중 1～2명 정도인 드문 혈액 질환으로 ELA-2 유전자의 돌연변이에 의한 인한 골수성 전구세포의 선택적이고 주기적인 세포자멸사 증가에 기인하는 것으로 알려져 있다 (1). 그런데, 본 증례에서는 유아기 및 소아기에 감염취약성 병력이 없고 주기성 호중구감소증 가족력도 없었으며, 말초혈액세포에서 추출한 genomic DNA에서 ELA-2 유전자의 돌연변이를 관찰할 수 없어 후천적으로 발생한 주기성 호중구감소증으로 판단할 수 있다. 성인에서 발생하는 주기성 호중구감소증의 발병기전에 대하여서는 명확히 알려져 있는 것은 없으며 유전적 이상보다는 자가면역성 기전에 의할 것으로 생각되고 있다 (3,4). 본 증례에서는 다발성 관절염 및 관절주위염을 제외하고 전신성 자가면역질환을 의심할 만한 증상이나 검사실 소견은 관찰되지 않으며, T 세포 거대과립 림프구성 백혈병의 증거를 찾을 수 없었다. 하지만, 약 3주 간격으로 주기적으로 반복되는 호중구감소증이 확인되었고 호중구감소증 시기의 골수에서는 과립구 계열의

분화가 선택적으로 저하되었고 호중구감소증이 회복된 골수에서는 이러한 소견이 관찰되지 않았다는 점을 고려할 때 후천적으로 발생한 주기성 호중구감소증으로 진단할 수 있었다. 오 등이 보고한 성인형 주기성 호중구감소증의 국내 첫 증례의 경우 호중구 뿐만 아니라 적혈구 및 혈소판의 수도 약 120일 주기로 감소하였고 진단 1년 후 골수이형성 증후군으로 사망하였기에 (7) 전형적인 주기성 호중구감소증은 본 증례의 환자가 첫 번째로 생각된다.

주기성 호중구감소증의 증상으로는 14～40일 주기로 호중구감소증이 나타나는 시기에 맞추어 발생하는 반복적인 발열, 구강궤양, 인후염, 치주염 혹은 부비동염 등과 같은 세균성 감염 등이 있다 (2,5). 본 증례의 환자에서도 호중구감소증 시기 일부에 발열이나 구강궤양이 동반되었는데 특이한 점은 다발성 관절염의 동반이었다. 선천성 또는 후천성 주기성 호중구 감소증에 대한 기존 증례나 종설 문헌에서 관절염이 주기성 호중구감소증의 임상상으로 기술된 적은 없다. 주기성 호중구감소증에서 관절증상이 동반된 경우는 주기성 호중구감소증, 강직척추염과 궤양성 대장염이 함께 있었던 증례가 유일하였다 (8). 따라서, 본 증례의 환자는 복통 및 설사의 하부 소화기계 증상이 관절증상보다 약 1달 전에 선행한 것과 HLA-B27 양성인 점을 고려하면, 호중구감소증 시기에 소화기감염이 발생하고 뒤이어 반응성 관절염이 나타났을 가능성이 있다. 그러나 호중구감소증의 시기에 앞서 관절염 악화가 반복되고 G-CSF 정기 투여후 관절 증상이 호전되는 경과로 판단할 때, 주기성 호중구감소증의 임상상으로 관절염이 발현되었을 가능성도 배제할 수 없다고 판단된다. 본 증례의 환자는 관절염의 원인이 호중구감소증으로 인한 것인지, 반응성 관절염이 동반된 것인지 명확하지 않으며, HLA-B27이 양성인 점을 고려할 때 척추관절병증의 소견 발생에 대해 추후 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 일반적으로 주기성 호중구감소증 환자는 반응성으로 단핵구가 증가하고 림프구성 면역능은 유지되기 때문에 호중구감소기에 감염 합병의 위험도가 매우 높지는 않지만 일부는 괴사성 장염 (necrotizing enterocolitis), 복막염, 패혈증 등으로 인해 사망한 경우가 보고된 바 있다 (9,10). 본 증례의 환자에서도 경과 도중 특별한 외상력없이 MRSA에 의한 피부 농양이 호중구 감소시기에 발생하였다.

성인에서 발현한 주기성 호중구감소증 증례에서 스테로이드나 cyclosporine이 호중구감소증을 호전시킨 경우가 있어 (8,11-13), 본 증례에서도 cyclosporine을 3개월간 시도하여 보았으나 호중구감소증에 도움이 되지 않았다. 따라서, G-CSF를 지속 투여하면서 적절한 용량을 정하였으며 G-CSF 300 ug 격일 투여로 호중구감소증 정도가 호전되었고, 동반된 관절염 증상 역시 완화되는 경과를 보였다. 주기성 호중구감소증에서 사용되는 G-CSF용량은 2～3 ug/kg으로 매일 또는 격일 요법으로 투여하게 되며, 이를 통해 호중구감소증의 주기 및 주기 내 호중구감소증의 지속 기간을 단축시키고, 평균 호중구 수치를 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있다 (2,14,15).

## 요 약

저자들은 발열과 다발성 관절염으로 내원한 환자에서 성인형 주기성 호중구감소증을 진단하고 규칙적인 G-CSF 투약을 통해 치료한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Aprikyan AA, Dale DC. Mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital neutropenia. Curr Opin Immunol 2001;13:535-8.
2. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. Semin Hematol 2002;39:89-94.
3. Loughran TP Jr, Clark EA, Price TH, Hammond WP. Adult-onset cyclic neutropenia is associated with increased large granular lymphocytes. Blood 1986;68:1082-7.
4. Loughran TP Jr, Hammond WP 4th. Adult-onset cyclic neutropenia is a benign neoplasm associated with clonal proliferation of large granular lymphocytes. J Exp Med 1986;164:2089-94.
5. Dale DC, Hammond WP 4th. Cyclic neutropenia: a clinical review. Blood Rev 1988;2:178-85.
6. Cha YH, Lee HS, Ahn YM, Koo MS. A case of cyclic neutropenia. J Korean Pediatr Soc 1993;36:1009-15.
7. Oh SM, Kim HS, Kwak JY, Yim CY. A case of cyclic hematopoiesis. Korean J Hematol 1997;32:428-32.
8. Storek J, Glaspy JA, Grody WW, Susi E, Slater ED. Adult-onset cyclic neutropenia responsive to cyclosporine therapy in a patient with ankylosing spondylitis. Am J Hematol 1993;43:139-43.
9. Palmer SE, Stephens K, Dale DC. Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. Am J Med Genet 1996;66:413-22.
10. Barnes C, Gerstle JT, Freedman MH, Carcao MD. Clostridium septicum myonecrosis in congenital neutropenia. Pediatrics 2004;114:e757-60.
11. Rodgers GM, Shuman MA. Acquired cyclic neutropenia: successful treatment with prednisone. Am J Hematol 1982;13:83-9.
12. Selleri C, Catalano L, Alfinito F, De Rosa G, Vaglio S, Rotoli B. Cyclosporin A in adult-onset cyclic neutropenia. Br J Haematol 1988;68:137-8.
13. Young GA, Iland HJ, Deveridge SF, Forrest PR, Vincent PC. Steroid responsive cyclical neutropenia. Blut 1984;48:153-9.
14. Heussner P, Haase D, Kanz L, Fonatsch C, Welte K, Freund M. G-CSF in the long-term treatment of cyclic neutropenia and chronic idiopathic neutropenia in adult patients. Int J Hematol 1995;62:225-34.
15. Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, Lee HH, Mealiffe ME, Salipante SJ. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. Blood 2007;109:1817-24.