

류마티스관절염 환자에서 발생한 후천성 혈우병 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과¹, 혈액종양내과²

정경희¹ · 최정혜² · 이혜순¹

= Abstract =

Acquired Hemophilia in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Kyong-Hee Jung¹, Jung-Hye Choi², Hye-Soon Lee¹

Division of Rheumatology¹, Division of Hemato-oncology², Department of Internal Medicine,
Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

Acquired hemophilia is a rare disease caused by an autoimmune reaction to coagulation factor VIII. The mortality rate of this disease is very high (8~22%). Clinical manifestations are different from congenital hemophilia. Various diseases are associated with acquired hemophilia, including autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis (RA), tumors, inflammatory bowel disease, psoriasis, asthma, diabetes, acute hepatitis B or C, and drug reactions. However, the underlying cause is unknown in approximately 50% of cases. A few cases of acquired hemophilia with RA have been published. However, no cases have been reported in Korea. We had a patient with longstanding RA and acquired hemophilia who was suffering from upper and lower extremity purpura with a deep intramuscular hematoma. The patient was successfully treated using cyclophosphamide combined with steroid.

Key Words: Rheumatoid arthritis, Acquired hemophilia

서 론

후천성 혈우병은 제 8 응고인자(factor VIII)에 대한 자가항체의 발현으로 생기는 드문 질환이며 8~

22%의 높은 사망률을 보이는 질환으로 알려져 있다 (1,2). 관절혈증(hemarthrosis)이 혼한 선천성 혈우병과는 다른 임상 양상을 보이고 혈우병의 과거력이나 가족력이 없어 진단이 어렵다. 동반되는 질환으로는 류마티스관절염, 류마티스관절염 등과 같은 종양,

<접수일 : 2010년 4월 16일, 수정일 : 2010년 5월 13일, 심사통과일 : 2010년 5월 18일>

※통신저자 : 이혜순

경기도 구리시 교문동 249-1

한양대학교 의과대학 구리병원 류마티스내과

Tel : 031) 560-2247, Fax : 031) 560-2182, E-mail : lhsberon@hanyang.ac.kr

염증성 장질환, 전선, 천식, 당뇨, 급성 B형 또는 C형 간염 등이 밝혀져 있으며 임신, 약제와의 연관성도 보고되어 있다. 그러나 약 50%의 환자에서는 원인을 찾을 수 없다 (1-4).

최근 영국의 한 코호트 연구에서 후천성 혈우병의 발생율이 년간 148만 명으로 조사되었으며 6%의 환자에서 류마티스관절염이 동반되어 있었다 (4). 류마티스관절염에 동반된 후천성 혈우병의 국외 보고는 드물게 있으나 (5-9) 국내 보고는 아직 없었다. 저자들은 류마티스관절염 환자가 하지의 혈종과 피부의 자반 증상으로 내원하여 후천성 혈우병으로 진단받은 후 cyclophosphamide와 스테로이드의 치료에 호전을 보인 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 69세 여자

주소: 다발성 관절통과 상하지의 피부 자반

현병력: 내원 3개월 전 호흡곤란으로 타병원에 내원하여 시행한 검사에서 빈혈로 진단받고 수혈을 받았던 환자로 당시 혈액 응고에 이상이 있다는 설명을 들었으나 추가 검사를 시행받지 않고 지내던 중 내원 1개월 전부터 양쪽 팔꿈치, 손목, 손, 무릎, 발목의 다발성 관절통과 상하지의 피부 자반이 심해져 본원을 내원하였다.

과거력: 십여년 전 다발성 관절통으로 타병원에서

류마티스관절염을 진단받았으나 불규칙적인 치료를 받으면서 호전과 악화를 반복하였다. 5년 전 본원 정형외과에서 척추협착증으로 수술을 받았으며 2년 전 척추후만성형술(kyphoplasty)을 받았고 당시의 응고검사는 정상 소견을 보였다.

사회력, 가족력: 특이 사항 없음.

문진 소견: 전신 쇠약감, 식욕 감퇴를 호소하였다.

이학적 소견: 내원시 체온 36°C , 맥박 80회/분, 호흡수는 18회/분, 혈압은 110/70 mmHg였다. 의식은 명료하였고, 결막은 창백하였다. 경부 림프절은 만져지지 않았고 간과 비장의 비대는 없었다. 흉부 청진에서 양측 폐하에 호흡음은 비교적 정상이었고 심장은 청진되지 않았다. 상하지의 피부 자반이 관찰되었으며 좌측 하지에는 혈종이 의심되는 소견이 있었다(그림 1A). 양쪽 팔꿈치, 손목, 손, 무릎과 발목 관절에 종창과 압통이 있었다.

검사소견: 일반 혈액 검사에서 백혈구 $11,400/\text{mm}^3$ (중성구 77%), 혈색소 9.0 g/dL, 혈소판 382,000/ mm^3 이었다. 적혈구침강속도는 60 mm/hr (0~20 mm/hr), C-반응성 단백 5.88 mg/dL (0~0.3 mg/dL)로 증가되어 있었다. 일반 화학 검사에서 AST 25 IU/L, ALT 20 IU/L, BUN 15 mg/dL, creatinine 0.8 mg/dL 이었다. B형 간염, C형 간염, HIV 항체는 모두 음성이었다. 면역학적 검사에서 항핵항체, 루푸스항응고인자, 항카르디오리핀 항체(IgM/IgG), 항 CCP 항체가 음성이었고 류마티스인자는 21.6 IU/mL (정상범위 0~15



Fig. 1. (A) Multiple petechiae and ecchymosis on both lower extremities and marked swelling of the left leg compared to the right leg. (B) Endoscopy showing deep gastric ulcer at the lesser curvature.

— 정경희 외 : 류마티스관절염 환자에서 발생한 후천성 혈우병 1예 —

IU/mL)이었다. 혈액 응고 검사 결과 prothrombin time (PT)는 12.3초(정상 10~14초)로 정상이었으나 activated partial thromboplastin time (aPTT)는 85초(정상 23~38초)로 연장되어 있었다. 재시행한 aPTT가 140초까지 연장되어 환자의 혈장을 정상 혈장과 1:1로 혼합 후 시행한 혼합시험(mixing test)의 결과 aPTT는 41초로 단축 되었으나 정상화되지는 않았다. 37°C에서 2시간으로 시간을 연장시켜 혼합시험을 재시행한 결과 aPTT가 102초로 다시 연장되는 소견을 관찰하였다. 응고 인자 검사 결과 factor VIII 1% (정상 60~150%), factor IX 99% (정상 60~150%), factor XI 52% (정상 60~140%), factor XII 48% (정상 60~140%)로 측정되어 factor VIII의 심한 감소 소견이 관찰되었다. 이에 대하여 추가로 시행한 factor VIII 항체 검사는 76.3 Bethesda unit/mL (음성 0.01이하)로 증가되어 있었다.

상부 위장관 내시경 검사: 전정부 소만에 약 1 cm 크기의 궤양이 관찰되었다(그림 1B).

방사선학적 소견: 손가락과 손목 관절에서 다발성의 골미란과 관절 간격의 협착이 관찰되었으며(그림 2A) 우측 다섯번째 중족골에 다발성의 골미란이 관찰되었다(그림 2B).

골스캔 소견: 양측 손목뼈, 수근간 관절, 중수지

관절, 양측 고관절과 좌측 주관절, 우측 발목 관절에 다발성 열소가 관찰되었다(그림 3).

근골격계 초음파 소견: 24×26×129 mm 크기의 근내 혈종이 좌측 가자미근(soleus muscle)과 장딴지근

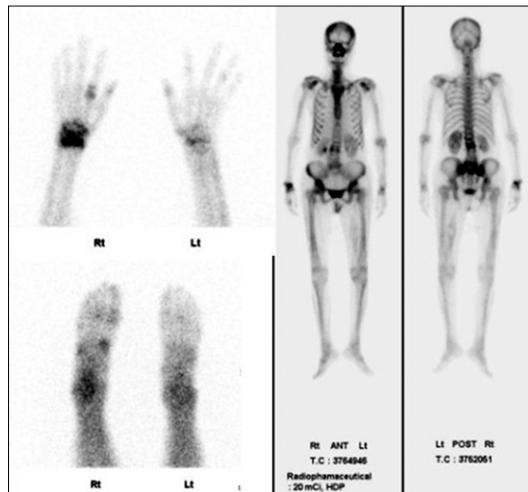


Fig. 3. Whole-body bone scan demonstrating increased uptake into multiple joints of both hands, both wrists, left elbow, right ankle, the medial aspect of the left knee joint, and both hip joints.



Fig. 2. (A) X-ray of the hand showing joint space narrowing and multifocal erosive changes at the bilateral radiocarpal, intercarpal, and carpometacarpal joints. Bony erosion at the left trapezium and right radial head (arrows). (B) X-ray of the foot showing multifocal bony erosions at the right fifth metatarsal head (arrow).

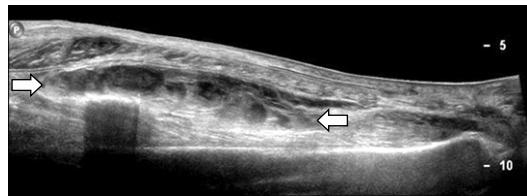


Fig. 4. Ultrasonographic findings showing intramuscular hematoma between the soleus muscle and the gastrocnemius muscle of the left leg (arrow indicates intramuscular hematoma).

(gastrocnemius muscle) 사이에 관찰되었다(그림 4). 치료 및 경과: 임상 증상과 검사 소견을 바탕으로 류마티스관절염 환자에서 생긴 후천성 혈우병으로 진단하여 cyclophosphamide 500 mg/day와 methylprednisolone 500 mg/day를 3일간 정맥 주사하였다. 2주 간격으로 cyclophosphamide 500 mg/day를 총 6회 정맥 주사하였으며 steroid는 경구로 변경하여 점차 용량을 감량하였다. 첫 번째 cyclophosphamide와 methylprednisolone 정맥 주사 후 관절통은 호전되었고 피부의 자반도 호전되었으며 하지의 혈종은 크기가 현저히 감소하였다. 6회의 정맥 주사치료를 마친 후 aPTT는 26초로 정상화 되었고 factor VIII은 74%로 증가하였으며 factor VIII 항체는 측정되지 않았다. C-반응성 단백은 0.29 mg/dL로 정상으로 감소하였다. Cyclophosphamide pulse 치료를 유지하는 동안 부작용은 없었으며 치료 기간 동안 환자의 aPTT, factor VIII, factor VIII 항체 검사 결과 변화는 그림 5과 같다. 현재 환자는 외래에서 추적 관찰 중이며 azathioprine과 소량의 프레드니솔론으로 유지 치료 할 예정이다.

고 칠

후천성 혈우병은 출혈 경향을 보이는 환자에서 PT는 정상인 반면 aPTT가 단독으로 연장된 경우의 심할 수 있는 질환 중의 하나이다. 추가로 시행하게 되는 혼합시험에서 aPTT가 교정 되지 않으며 factor VIII이 감소하고 factor VIII inhibitor가 존재하며 선천성 혈우병의 과거력과 가족력이 없는 경우 진단할 수 있다. 선천성 혈우병의 임상 양상과는 차이를 보여 선천성 혈우병에 혼한 관절혈증 등을 드문 반면

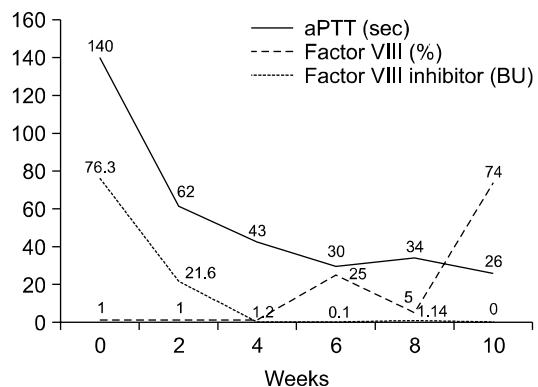


Fig. 5. Changes in activated partial thromboplastin time (aPTT), factor VIII, and factor VIII inhibitor during treatment.

피부, 근육, 점막의 출혈이 흔하다 (2,3). 본 증례의 환자도 선천성 혈우병의 가족력이 없었고 피부 자반, 하지의 혈종, 위궤양의 소견을 보였다. 악성 종양의 증거는 없었고 유발 약물의 복용 기왕력이 없어 류마티스 관절염에 동반된 후천성 혈우병으로 진단할 수 있었다.

진단 과정에서 factor VIII, factor VIII inhibitor 검사 이전에 혼합시험을 시행하게 되는데, 이때 본 증례처럼 교정 되기는 하지만 정상으로 완전히 환원되지 않는다면 반드시 37°C에서 2시간 동안 혼합시험을 재 시행하여 aPTT 연장이 지속됨을 확인하는 것이 진단에 도움이 된다 (10).

영국의 한 코호트 연구에서는 후천성 혈우병 환자의 약 16.6%에서 자가면역 질환이 동반되었고 그 중 류마티스관절염과 동반된 환자는 6% 정도라고 보고하였다. 또한 Green 등도 약 8%의 환자가 류마티스관절염을 동반하였다고 보고하였다 (1,4). 류마티스관절염 환자에서 factor VIII에 대한 자가항체가 생기는 정확한 기전에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다 (5). 류마티스관절염이 치료된 후에 자가항체가 없어진 증례 보고도 있으며 후천성 혈우병의 예후 또한 기저 질환의 활성도와 상당히 연관되어 있으므로 류마티스관절염에 동반된 후천성 혈우병 환자의 치료에 있어 류마티스관절염의 활성도 조절이 매우 중요하다 (5,11).

후천성 혈우병의 치료는 크게 두 가지 면을 고려 해야 하는데 급성 출혈의 조절과 자가항체의 제거이

— 정경희 외 : 류마티스관절염 환자에서 발생한 후천성 혈우병 1예 —

다. 급성 출혈의 치료로는 응고인자 VIII, desmopressin, 프로트롬빈 복합 농축물이나 유전자 재조합 VIIa 등이 사용될 수 있다 (2,3,11). 치료는 항체의 역가에 따라 제시되어 있기도 하나 코호트 연구 결과에서 출혈의 중증도가 항체의 역가와 연관되어 있지는 않았다 (4). 비용과 부작용을 고려하여 선택에 신중해야 하며 항체의 역가만으로 치료를 하는 것은 바람직하지 않을 것으로 생각된다.

자가항체 제거를 위한 면역억제제 치료에 대한 여러 보고들이 있으나 아직 대규모의 전향적인 연구는 없으며, cyclophosphamide, cyclosporin, 고용량 면역글로불린 등의 단독치료 또는 스테로이드와의 병합 치료 등이 고려될 수 있다 (11). Cyclophosphamide가 스테로이드 치료보다는 효과적이며 이 둘의 병합 치료가 초치료로 적합하다는 보고들이 있었으나 (2,3,12) 차이가 없다는 연구도 보고되었다 (4). 하지만 임신이나 약제에 의해 유도된 자가항체의 경우는 저절로 없어지기도 하나 자가면역 질환에 동반된 경우는 저절로 없어지는 경우가 드물며 특히 류마티스관절염 환자는 대개 항체 역가가 높고, 치료를 하지 않거나 스테로이드의 단독 치료만으로는 항체 역가가 잘 감소하지 않는 것으로 보고되었다 (1-3). 그러므로 류마티스관절염에 동반된 후천성 혈우병의 경우는 면역억제제와 스테로이드의 병합 치료가 더 효과적일 것으로 생각된다. 최근 rituximab 치료가 90% 이상의 높은 치료 효과를 보이며 factor VIII 항체 역가가 높은 환자에서 일차적 치료로 사용할 것을 권유하고 있는 보고도 있으나 (7,13,14) 아직 전향적 연구가 없으며 장기간의 추적 관찰 결과가 없고 고비용의 문제로 인해 일차 치료로 선택하는 데는 한계가 있다.

본 환자의 경우 근내 혈종, 피부 자반, 빈혈 등의 출혈성 경향은 있었으나 급성 대량 출혈의 증거가 내원 당시 없었고 수혈 후 혈색소의 추가적인 감소가 없었으며 생체 징후가 안정되어 치료는 하지 않았으며 류마티스관절염이 기저 질환인 점을 감안하여 자가항체 제거에 초점을 맞추어 치료하였다. 류마티스관절염에 동반된 혈우병의 국외 증례 보고들에서는 면역억제제와 스테로이드의 병합요법을 권유하고 있고 cyclophosphamide와 스테로이드의 병합요법의 보고들이 있다 (8,9). 그러나 대개 cyclopho-

sphamide의 경구 요법이었으며 정맥 주사 요법의 용량이나 치료 간격을 제시한 보고는 없었다. 그러나 본 환자에서는 위궤양에 동반된 위장 장애 증상이 있어 주사 요법을 선택했으며 고령인 점을 감안하여 저용량 cyclophosphamide와 스테로이드 병합 요법을 선택하였다. 현재 본 증례의 환자는 cyclophosphamide 500 mg씩 2주 간격의 정맥 주사 치료가 6회까지 끝났으며 완전 판해를 보이고 있으나 첫 완전 판해가 온 환자의 재발율이 20% 가까이 보고되고 있어 (4) 외래에서 azathioprine으로 면역억제 치료를 유지할 계획이다.

Delgado 등에 의하면 자가항체의 성공적인 제거, 환자의 나이, 동반질환이 전반적 생존(overall survival)에 영향을 미치는 독립적 예후 인자이며 (3) 노인에서 후천성 혈우병의 예후는 기저질환에 따른다고 한다 (15). 그러므로 치료 결정에 있어서는 먼저 기저질환이나 유발인자 여부를 확인하고 연령, 출혈의 정도, 항체의 역가 등을 같이 고려해야 할 것이다.

후천성 혈우병 환자의 사망은 대부분 질환 발현 첫 수 주 이내 발생하므로 (2) 빠른 진단과 효과적인 치료 결정이 예후에 중요하다. 높은 사망률은 대개 진단이 늦은 경우나 잘못된 진단에 의한 경우가 많다. 후천성 혈우병은 원래 발생 빈도가 낮긴 하지만 진단의 어려움으로 발생율의 보고가 더 낮게 보고되는 것으로 보인다. 항체 역가가 낮고 임상적으로 증상이 심하지 않은 경우 진단이 힘들며 이러한 환자에서 수술이나 외상 등의 요인으로 대량 출혈이 발생할 경우 치료가 어려울 것이다 (2,15). 류마티스 관절염에서 후천성 혈우병이 동반되는 경우는 드물어 임상의사들이 진단을 놓칠 수 있고 수술이나 시술을 진행한 후 과다한 출혈이 생겨 환자의 생명을 위협할 수도 있다. 혈액 응고 검사에서 aPTT의 이상을 보이는 경우 lupus anticoagulant 외에도 factor VIII에 대한 검사 등 후천성 혈우병에 대한 검사를 시행하는 것도 필요하다고 생각한다. 또한 본 증례와 같이 하지의 출혈성 경향을 보이는 류마티스관절염 환자에서는 장기간의 스테로이드 사용으로 인한 피부 자반, 베이커씨 낭종 파열 등과의 감별이 어려울 수 있으므로 주의를 요한다. 치료에 있어서는 앞에서 밝힌데로 류마티스관절염의 활성도를 잘 조절하는 것이 매우 중요하겠다.

요 약

류마티스관절염에서 후천성 혈우병이 동반되는 경우는 드물지만 빠른 진단과 치료가 예후에 가장 중요하기 때문에 류마티스관절염의 환자에서 출혈성 경향을 보이는 경우 반드시 혈액 응고 검사를 시행하여 후천성 혈우병의 가능성을 배제해야 한다. 저자들은 류마티스관절염과 후천성 혈우병이 동반된 환자에서 스테로이드와 cyclophosphamide로 호전된 1 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1) Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981;45:200-3.

2) Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. Acquired hemophilia A: a concise review. *Am J Hematol* 2005;80:55-63.

3) Delgado J, Yimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003;121:21-35.

4) Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom; a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007;109:1870-7.

5) Soriano RM, Matthews JM, Guerado-Parra E. Acquired haemophilia and rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1987;26:381-3.

6) Ballard HS, Nyamuswa G. Life-threatening haemorrhage in a patient with rheumatoid arthritis and a lupus anticoagulant coexisting with acquired autoantibodies against factor VIII. *Br J Rheumatol* 1993; 32:515-7.

7) Oliveira B, Arkfeld DG, Weitz IC, Shinada S, Ehresmann G. Successful rituximab therapy of acquired factor VIII inhibitor in a patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2007;13:89-91.

8) Green D, Schuette PT, Wallace WH. Factor VIII antibodies in rheumatoid arthritis. Effect of cyclophosphamide. *Arch Intern Med* 1980;140:1232-6.

9) Nishino Y, Ueki K, Suto M, Uchiumi H, Ota F, Tamura S, et al. Successful treatment of patients with rheumatic disorders and acquired factor VIII inhibitors with cyclophosphamide and prednisolone combination therapy: two case reports. *J Int Med Res* 2001;29:432-6.

10) Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:389-404.

11) Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2008;112:250-5.

12) Ng HJ, Tan DC, Lee LH. Treatment and outcome of acquired haemophilia A with a standard conventional regimen in a cohort without associated conditions. *Haemophilia* 2006;12:423-8.

13) Franchini M. Rituximab in the treatment of adult acquired hemophilia A: a systemic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:47-52.

14) Aggarwal A, Grewal R, Green RJ, Boggio L, Green D, Weksler BB, et al. Rituximab for autoimmune haemophilia: a proposed treatment algorithm. *Haemophilia* 2005;11:13-9.

15) Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM. The management of hemophilia in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2007;2:361-8.