



## 낮은 류마티스관절염 질병활성도를 동반한 불응성 Felty 증후군에서 Rituximab의 치료 1예

장성혜<sup>1</sup> · 양지애<sup>1</sup> · 이상진<sup>1</sup> · 박준원<sup>1</sup> · 신기철<sup>2,3</sup> · 이은봉<sup>1,3</sup> · 송영욱<sup>1,3</sup> · 이은영<sup>1,3</sup>

서울대학교병원 내과<sup>1</sup>, 서울대학교 보라매병원 내과<sup>2</sup>, 서울대학교 의과대학 내과학교실<sup>3</sup>

### Treatment with Rituximab in a Patient with Refractory Felty Syndrome and Low Rheumatoid Arthritis Disease Activity: A Case Report

Sung Hae Chang<sup>1</sup>, Ji Ae Yang<sup>1</sup>, Sang Jin Lee<sup>1</sup>, Jun Won Park<sup>1</sup>, Kichul Shin<sup>2,3</sup>,  
Eun Bong Lee<sup>1,3</sup>, Yeong Wook Song<sup>1,3</sup>, Eun Young Lee<sup>1,3</sup>

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital<sup>1</sup>,  
Seoul National University Borame Hospital<sup>2</sup>, Seoul National University College of Medicine<sup>3</sup>, Seoul, Korea

Felty syndrome (FS) is a rare manifestation in rheumatoid arthritis (RA) characterized by neutropenia and splenomegaly. Treatment for FS is not well established because there has been no randomized controlled study. A few recent reports found rituximab effective in patients with refractory FS. According to those reports, most patients with

RA and FS had active arthritis. Here we report a case of a patient with glucocorticoid dependent and disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) refractory FS and quiescent RA who was successfully treated with rituximab.

**Key Words.** Felty syndrome, Rituximab, Rheumatoid arthritis

## 서 론

Felty 증후군은 류마티스관절염 환자에서 호중구감소증, 비장비대를 보이는 질환으로, 대부분 미란성 골병변이 동반된, 장기간 류마티스관절염을 앓은 환자들에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 전체 류마티스관절염 환자의 1% 미만에서 발생하는 드문 질환으로 치료로는 다양한 항류마티스 약제(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)가 사용되어 왔지만, 아직까지는 명확한 치료지침은 없다. Rituximab은 항CD20단일클론항체(anti-CD20 monoclonal antibody)로 CD20 양성 B세포 표적치료제이며 Felty 증후군에서는 그 효과가 다양하게 보고되었다. 저자들은 활성도가 낮은 류마티스관절염에 동반된, glucocorticoid 의존적이며 항류

마티스 약제에 반응이 없는 불응성 Felty 증후군 환자에서 rituximab을 투여해 성공적으로 치료한 사례를 경험하여 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 56세 여자

**주 소:** 발열을 동반한 전신 위약감과 호중구감소증

**현병력:** 18년전 근위지관절, 주관절, 족관절에 종창과 통증이 발생하여 류마티스관절염을 받았던 환자이다. 류마티스관절염 진단 이후 환자는 methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine을 투여 받으면서 관절염이 잘 조절되어 3년 전 항류마티스 약제를 모두 중단하였다. 항류마티스 약제 중

<Received : March 25, 2013, Revised (1st: May 8, 2013, 2nd: May 18, 2013), Accepted : May 22, 2013>

Corresponding to : Eun Young Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 28, Yeongeong-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea. E-mail: elee@snu.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 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.

단 약 6개월 후, 전신 위약감 외 다른 증상을 동반하지 않은 고열( $38^{\circ}\text{C}$  이상)을 주소로 타 병원에 내원하였고, 당시 시행한 검사에서 호중구감소증 소견을 보여 입원하여 발열성 호중구감소증에 준한 치료와 함께 골수 검사를 포함한 검사를 시행받았다. 검사소견에서는 경도의 비장 비대 외에 이상 소견이 없었으며, 감염의 증거 또한 없었다. 당시 환자는 대증적 치료로 발열이 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 후 관절통, 발열 등의 증상 없이 지내던 중, 다시 전신 위약감 외 다른 증상을 동반하지 않은 고열( $38^{\circ}\text{C}$  이상)이 발생하였고, 혈액검사소견에서 호중구감소증이 동반되어 있어 진단과 치료를 위해 본원에 입원하였다.

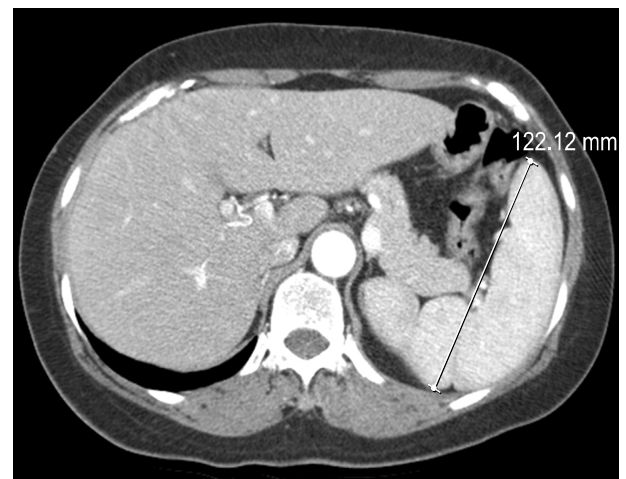
**과거력 및 가족력:** 특이 소견 없음.

**신체 검사:** 내원 당시 활력 징후는 혈압 117/83 mmHg, 체온  $36.6^{\circ}\text{C}$ , 맥박 92회/분, 호흡수 18회/분이었다. 경부 임파절 종대는 없었으며 흉부 검진에서 이상소견은 없었다. 복부 검진에서는 경도의 비장종대 외에는 이상소견은 없었다. 관절 검진에서 압통 및 종창이 동반된 관절은 없었다.

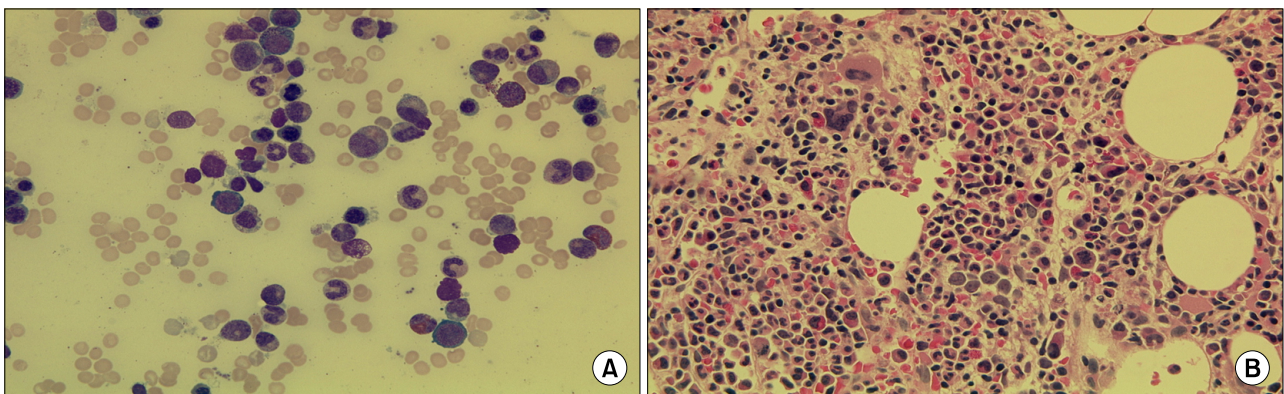
**검사 소견:** 백혈구  $600/\text{mm}^3$  (절대호중구 90), 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판  $130,000/\text{mm}^3$ , 류마티스인자 음성, 항 cyclic citrullinated peptide (CCP) 항체  $>200 \text{ IU/mL}$ , 항핵항체 양성 (1:40, homogenous pattern) 이었다. 혈액, 소변 및 객담 배양 검사는 음성 이었다. 적혈구침강속도는 53 mm/hr, C 반응 단백은 2.21 mg/dL이었다. 손, 손목의 단순 방사선 촬영에서 관절주변부 골감소증, 관절강 감소 및 골미란 등의 소견은 없었다. 복부 전산화 단층 촬영 소견에서 경도의 비장비대가 있었다(Figure 1). 골수 생검 결과, 골수성 혈구 계열의 부분 성장정지(partial maturation arrest)가 동반된 정상 골수 내 세포 총실도 소견을 보였다(Figure 2). 골수 천자액 및 골수 생검에서 면역표현형(immunophenotype) 및 T세포 유전자 재배열(T cell gene rearrangement)검사는 정상이었다.

**치료 및 경과:** Felty 증후군에 동반된 호중구감소증으로 진단하였다. Prednisolone (5 mg/일)과 methotrexate (10 mg/주)를 시작하였고 이후 methotrexate를 증량하였으나(17.5 mg/주) 호중구감소증이 지속되어(백혈구  $1,790/\text{mm}^3$ , 절대호중구 197),

prednisolone을 증량하였다(30 mg/일). 2주 뒤 추적 혈액검사에서 호중구가 증가하는 소견을(백혈구  $2,150/\text{mm}^3$ , 절대호중구 436) 보여 3주 간격으로 prednisolone 2.5 mg/일씩 감량을 시도하였다. 하지만 감량을 시도하는 과정에서 호중구가 다시 감소하였고(백혈구  $1,250/\text{mm}^3$ , 절대호중구 550) 이에 methotrexate를 azathioprine (50 mg/일)으로 교체 투여하였으나 2주 뒤 호중구감소증이 지속되어(백혈구  $1,410/\text{mm}^3$ , 절대 호중구 379), methylprednisolone (100 mg) 및 rituximab (500 mg)을 투여하였다. Rituximab 투여 후 prednisolone (2.5 mg/일)을 유지였고, 투여 2주 후 시행한 추적 혈액검사에서 백혈구  $1,350/\text{mm}^3$  및 절대호중구 270, 한달 후 백혈구  $2,100/\text{mm}^3$  및 절대호중구 252 소견으로 호중구감소증에 대한 호전이 불충분하다고 판단되어 granulocyte colony stimulating factor (G-CSF, 150 mg/일) 피하주사를 2일간 시행하였다. 그렇지만 G-CSF 투여 후 환자는 발열과 근육통을 호소하였고, 2회 투여 종료 3일 후 시행한 추적검사에서 백혈구  $1,040/\text{mm}^3$ , 절대호중구 146, 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판  $92,000/\text{mm}^3$  소견으로



**Figure 1.** A mild hepatosplenomegaly was shown in abdominal CT scan taken at the diagnosis of Felty syndrome.



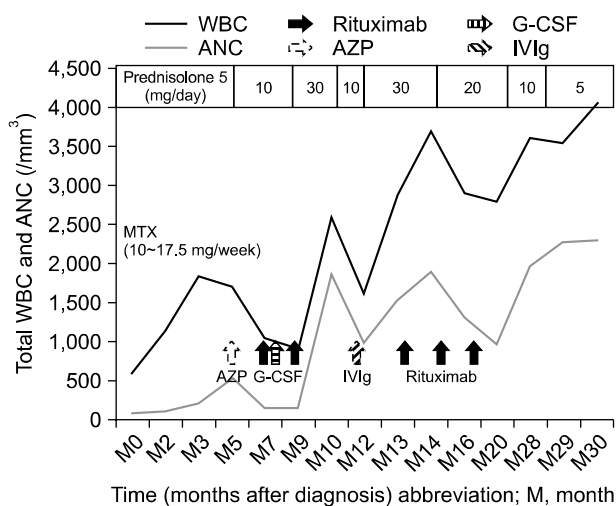
**Figure 2.** Bone marrow aspiration and biopsy revealed no abnormalities except partial maturation arrest of myeloid lineage at the diagnosis of Felty syndrome. (A) Bone marrow aspirate (magnification  $\times 400$ ) and (B) biopsy (Hematoxylin and eosin stain, magnification  $\times 400$ ).

호중구 감소에 더하여 혈소판 감소 소견을 보였다. 이에 다시 methylprednisolone (100 mg) 및 rituximab (500 mg)을 투여 하였고, 투여 후 prednisolone (5 mg/일)을 유지하였다. 퇴원 4일 후 환자는 고열( $38^{\circ}\text{C}$  이상)과 함께 호중구감소증의 악화 소견 (백혈구  $580/\text{mm}^3$ , 절대호중구 70, 혈색소 12.2 g/dL 혈소판  $104,000/\text{mm}^3$ )으로 재입원하였다. 입원 후 감염성 원인에 대한 검사를 시행하여 감염성 원인을 배제 후, prednisolone을 증량하였다(30 mg/일). Prednisolone 증량 2주 후 시행한 검사소견에서 백혈구  $2,600/\text{mm}^3$ , 절대호중구 1,869까지 증가하였으나 prednisolone을 감량(7.5 mg/일)하면서 다시 백혈구  $1,140/\text{mm}^3$ , 절대호중구 593으로 감소하였다. 이에 intravenous (IV) immunoglobulin (2 g/kg)을 투여하면서 prednisolone 감량(10 mg/일)을 시도하였지만, 투여 2주 뒤 환자는 다시 고열이 발생하였고 호중구감소증이 더욱 진행한 소견 보였다(백혈구  $580/\text{mm}^3$ , 절대호중구 70). 이에 발열성 호중구감소증에 대하여 감염성 원인을 배제 후, 골수 검사를 재시행하였다. 반복한 골수 검사에서도 이전 골수 검사와 마찬가지로 대과립 림프구성백혈병(large granular lymphocyte leukemia, LGL) 혹은 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)을 시사하는 염색체이상 혹은 유전자 재배열 등의 소견 보이지 않았다. 이에 prednisolone을 다시 증량(30 mg/일) 하면서 퇴원하였다. 퇴원 2일 후 환자 혈변을 주소로 재내원하였고 혈액검사에서 백혈구  $2,200/\text{mm}^3$ , 절대호중구 772, 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판  $216,000/\text{mm}^3$ 을 보였다. 출혈 병소에 대한 검사를 시행하였고

캡슐 내시경에서 회장의 궤양성 병변이 관찰되었다. 위장관 출혈은 보존치료로 호전되었으나, 입원기간 중, 다시 전신 위약감 외에 증상이 없는 고열( $38^{\circ}\text{C}$  이상)이 발생하였고, 감염성 원인에 대한 검사를 시행하여 감염을 배제한 후 methylprednisolone (30 mg)과 3번째 rituximab (500 mg)을 투여하였다. 투여 한달 후 추적한 검사에서 백혈구  $3,700/\text{mm}^3$ , 절대호중구 1,906으로 호중구감소증 호전되는 양상으로 prednisolone을 감량하면서(10 mg/일), 4번째 rituximab (500 mg)을 투여하였다. 투여 한 달 뒤 백혈구  $4,900/\text{mm}^3$ , 절대호중구 2965 소견으로 5번째 rituximab (500 mg)를 투여하면서 prednisolone을 더 감량하였다(5 mg/일). 5차 rituximab 투여 한 달 뒤 백혈구  $2,900/\text{mm}^3$ , 절대호중구 1,320이었으며, 5차 rituximab투여 6개월 후 백혈구  $3,700/\text{mm}^3$ , 절대호중구 1906 소견으로 prednisolone을 더욱 감량(2.5 mg/일)하였다. CD19 count는 마지막 rituximab 투여 6개월 후  $<1/\text{mm}^3$ , 8개월 후  $17/\text{mm}^3$ 으로 증가하는 양상을 보이고 있으나, 현재까지 호중구감소증의 재발 없이(백혈구  $4,040/\text{mm}^3$ , 절대호중구 2300) 유지되어 저용량 prednisolone (2.5 mg/일)을 유지하며 경과관찰 중에 있다. 치료기간 중 처음 진단 시를 제외하고 적혈구침강속도는  $20\sim40\text{ mm/hr}$ , C 반응 단백질은 0.5 mg/dL 미만으로 유지되었으며, 관절통 혹은 근육통을 호소한 것은 G-CSF 투여 후 외에는 없었으며 당시에도 관절염의 소견을 보이지는 않았다(Figure 3).

## 고 찰

Felty 증후군은 대부분의 경우 활성도가 높은 골미란 혹은 관절 외 증상이 동반된 장기간 류마티스관절염에 앓았던 환자에서 발생하는 것으로 보고되어 있다 (1). 하지만 관절염의 증상이 없이도 발생할 수 있는데, 이전 연구에서는 Felty 증후군 환자 100명에 대한 5년간 추적 관찰기간 중, 30% 이상에 해당하는 35명 정도는 활막염 증상이 없어 치료를 필요로 하지 않았다고 보고한 바도 있었다 (2). 이러한 경우 Felty 증후군은 임상적으로 대과립 림프구성 백혈병(large granular lymphocyte leukemia, LGL)과의 감별이 어려울 수 있다. 대과립 림프구성 백혈병은 임상적으로 비장종대, 혈구감소증을 동반하는 만성 림프세포 증식 질환이다. T 혹은 자연살해(NK)세포의 클론확장(clonal expansion)을 특징으로 하며, 골수 검사에서 림프구의 간질 침윤(lymphoid interstitial infiltration) 혹은 말초 혈액에서 유전자 재배열(gene rearrangement)이 동반된 대과립구(large granulocyte)소견이 진단에 필수적이다. 대과립 림프구성 백혈병 환자의 1/4에서 류마티스관절염을 동반할 수 있으며, 반수에서 류마티스인자 양성 소견을 보일 수 있다고 알려져 있으나, Felty 증후군과 달리 류마티스결절 등의 소견이 드물며, 미란 관절염 혹은 관절 외 증상이 덜 흔하게 동반되는 것으로 알려져 있다 (2,3). 본 증례에서는 방사선 검사 소견에서 골미란이 없고, 처음 진단 이후 관절염의 악화소견이 없었으며, 다른 관절 외 증상이 동반되지 않았다는 점에서 임상적으로 대과립 림프구성 백혈병과의 감



**Figure 3.** Laboratory findings and medications during the course of treatment. Methotrexate, azathioprine, IVIg and recombinant human G-CSF failed to maintain WBC and ANC. A total of five intravenous infusions of Rituximab (500 mg) were given (total: 2,500 mg). After the last 5th infusion of rituximab (RTX), prednisolone was successfully tapered to 2.5 mg/day. Arrows indicate rituximab infusion. Empty arrows indicate other treatment except rituximab (AZP, G-CSF and IVIg). Abbreviation: MTX, Methotrexate; AZP, azathioprine; IVIg, intravenous immunoglobulin; RTX, rituximab; G-CSF, granulocyte colony stimulating factor; ANC, absolute neutrophil count.

별이 매우 어렵지만, 반복적인 골수검사에서 유전자 재배열 등의 이상소견을 발견할 수 없어 Felty 증후군으로 진단하였다.

Felty 증후군에서 골수검사는 대과립 림프구성백혈병과 달리 대부분 정상이거나, 혹은 과립구 계열의 성숙 정지(maturation arrest) 및 골수 세포 충실성(myeloid cellularity)의 증가소견을 보인다(3). 성숙 정지는 성숙 골수성 혈구(mature myeloid elements)가 현저하게 결핍된 상태이다. 골수 세포 충실성의 증가가 동반되어 있음을 고려하면, 골수 내의 좌방이동(left-shift)로 해석할 수 있으며, 이는 호중구 감소의 원인이 생성 저하보다는 말초에서 호중구가 파괴되는 등의 생존 결손(survival defect)을 시사한다. 이러한 생존 결손의 원인으로 항 G-CSF 항체, 항 elongation factor 1A 항체, 항 neutrophil 항체 등의 역할이 관여할 것으로 추정되고 있다(4-6). 선행 연구에서 호중구감소증이 없는 류마티스관절염 환자보다 Felty 증후군 혹은 호중구감소증을 동반한 전신홍반루푸스 환자에서 항 G-CSF 항체 양성율이 높았으며, 항 G-CSF 항체가 양성인 환자들을 비교하였을 때 호중구감소증이 동반된 환자에서 더 높은 역가의 항 G-CSF 항체 소견을 보였다. 항 G-CSF 항체의 기능을 연구한 in vitro 실험에서는 정상인의 항 G-CSF 항체보다 Felty 증후군 환자의 항 G-CSF 항체가 G-CSF를 중화하는 경향을 보인 바 있었다(4). 이러한 자가항체들은 혈중 호중구와 면역복합체(immune complex)를 형성하여 혈중 호중구를 세포자멸사(apoptosis)에 더욱 취약하게 할 뿐만 아니라 혈관 내피 부착(endothelial adhesion)을 증가시켜 더욱 혈중 호중구를 감소시키게 된다(5,6). 상기 소견은 Felty 증후군의 병인기전에서 체액면역 반응이 중요하게 관여함을 시사한다.

Felty 증후군의 치료는 아직 적립된 바 없다. Leflunomide, sulfasalazine 혹은 hydrochloroquine과 같은 항류마티스 약제, recombinant human G-CSF, cyclosporine, cyclophosphamide 및 IV immunoglobulin 등으로 치료를 시도하였던 보고들이 있으나, 일관된 결과를 보이지는 않았다(1,2,7). 다만, methotrexate의 경우, 선행 연구에서 낮은 용량에서도 지속적으로 호중구감소증의 호전 소견을 보인 바 있었으며, 치료 전후로 호중구 반응성 IgG의 혈중 농도가 감소한다고 보고된 바 있어 Felty 증후군의 초기치료 약제로 간주되고 있다(7).

Rituximab은 자가항체를 포함한 항체 형성을 억제하여 체액면역반응을 관여하는 것으로 알려져 있다(8-12). 이를 뒷받침하는 예로, 류마티스관절염 환자에서 류마티스인자, 항CCP항체와 같은 자가항체가 양성인 환자에서 rituximab에 대한 반응이 좋은 것으로 알려져 있으며, rituximab 치료 후 류마티스인자의 역가가 낮아진다고 보고된 바 있었다(8,9,12). 또한 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma) 환자에서 rituximab 치료 후 항HBs항체의 역가가 감소된다고 알려져 있으며, rituximab 치료를 받은 환자에서 influenza vaccine에 대한 체액면역반응이 치료받지 않

은 환자에 비하여 저하된다고 보고된 바 있다(10,11). Felty 증후군에서 자가항체들에 의한 체액면역반응의 역할을 고려하면, rituximab의 효과는 이러한 체액면역반응을 완화시키는 것에서 비롯되는 것으로 생각할 수 있다. 하지만 이에 대하여서는 치료 전후의 G-CSF antibody에 대한 검사 등 추가 연구가 필요하다.

Felty 증후군에서 rituximab 치료에 대한 보고는 본 증례보고의 증례를 포함하여 전 세계적으로 9 case가 보고되었다(13). 이 중, 2/3는 rituximab 치료 후 지속적인 호중구감소증의 호전을 보였다(13). Rituximab 치료에 반응이 없던 환자들 중 한 명은 혈액투석을 받고 있었고, 이는 rituximab의 효과를 경감시키는 요인 되었을 수 있다(14). 다른 두 명은 비교적 짧은 추적관찰기간(6개월 이내) 혹은 다른 치료 요법(375 mg/m<sup>2</sup>, 4주간 매주 투여)으로 인해 불충분한 효과를 보였을 수 있을 것으로 생각된다(15).

Felty 증후군에서 체액면역기전이 중요한 역할을 하는 증거들을 고려할 때, rituximab 치료를 시도해볼 수 있겠으나 향후 용량, 치료효과 및 정확한 작용 기전에 대하여서는 추가 연구가 필요하겠다.

## 요 약

활성도가 낮은 류마티스관절염에 동반된, glucocorticoid 의존적이며 항류마티스 약제에 반응이 없는 불응성 Felty 증후군 환자에서 Rituximab 치료로 지속적인 호중구감소증의 호전을 보인 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

1. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:69-80.
2. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:631-45.
3. Burks EJ, Loughran TP Jr. Pathogenesis of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia and Felty syndrome. *Blood Rev* 2006;20:245-66.
4. Hellmich B, Csernok E, Schatz H, Gross WL, Schnabel A. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:2384-91.
5. Ditzel HJ, Masaki Y, Nielsen H, Farnes L, Burton DR. Cloning and expression of a novel human antibody-antigen pair associated with Felty's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:9234-9.
6. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther* 2005;7: 208-14.
7. Wassenberg S, Herborn G, Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol* 1998;37:908-11.
8. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie

- RA, Genovese MC, et al; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006;54:2793-806.
9. Lal P, Su Z, Holweg CT, Silverman GJ, Schwartzman S, Kelman A, et al. Inflammation and autoantibody markers identify rheumatoid arthritis patients with enhanced clinical benefit following rituximab treatment. *Arthritis Rheum* 2011;63:3681-91.
  10. Pei SN, Ma MC, Wang MC, Kuo CY, Rau KM, Su CY, et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol* 2012;91:1007-12.
  11. Kim W, Kim SH, Huh SY, Kong SY, Choi YJ, Cheong HJ, et al. Reduced antibody formation after influenza vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol* 2013;20:975-80.
  12. Couderc M, Mathieu S, Pereira B, Glace B, Soubrier M. Predictive factors of rituximab response in rheumatoid arthritis: results from a French university hospital. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:648-52.
  13. Narváez J, Domingo-Domenech E, Gómez-Vaquero C, López-Vives L, Estrada P, Aparicio M, et al. Biological agents in the management of Felty's syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:658-68.
  14. Salama A, Schneider U, Dörner T. Beneficial response to rituximab in a patient with haemolysis and refractory Felty syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:894-5.
  15. Sordet C, Gottenberg JE, Hellmich B, Kieffer P, Mariette X, Sibilia J. Lack of efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:332-3.