

전신경화증과 류마티스 관절염의 중복 증후군 3예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

이슬기 · 유쾌한 · 이 결 · 김인영 · 권희진 · 정혜민 · 고은미

Three Cases of Overlap Syndrome Consisting of Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis

Seulkee Lee, Kwai Han Yoo, Keol Lee, In Young Kim, Hee Jin Kwon, Hyemin Jeong, and Eun-Mi Koh

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Overlap syndrome is defined as a disease entity that fulfills the classification criteria of at least two different rheumatologic diseases simultaneously. Overlap of systemic sclerosis (SSc) and rheumatoid arthritis (RA) is less common than the overlap of polymyositis with SSc or systemic lupus erythematosus. Distinguishing RA from SSc can be difficult because arthralgia is a frequent symptom of both. We observed three cases of RA and SSc overlap. In each case, RA occurred in sequence with SSc, with a period of 4-15 years between the onset of each disease. In one case, the patient had diffuse SSc, which is rare among overlap syndrome patients. Previously, only one case of overlap syndrome involving SSc and RA has been reported in Korea; herein, we report our cases with a review of the literature. (Korean J Med 2015;88:350-355)

Keywords: Systemic sclerosis; Rheumatoid arthritis

서 론

결합조직병(connective tissue disease)은 전신적인 자가면역 질환으로 다양한 증상 발현과 다기관 침범의 특징이 있다. 각각의 질환마다 널리 받아들여지는 분류 기준이 존재하나 실제 임상에서는 이 중 어느 하나로 분류하기 어려운 미분화성 결합조직병도 있다. 또 한 환자에서 두 개 이상의 분류 기준에 각각 합당한 경우도 발견할 수 있는데 이를 중복 증

후군(overlap syndrome)이라고 한다. 중복 증후군은 진단 시 혼동을 일으킬 수 있으며 연관된 질환의 원인과 병리기전에 단서를 제공할 수 있기 때문에 중요하다.

전신경화증(systemic sclerosis)은 피부의 과도한 콜라겐 침착 및 심한 혈관 변화를 보이는 자가면역 질환으로 잠재적으로 다른 모든 장기에 영향을 줄 수 있다. 전신경화증에서도 다른 결합조직병과 중복되는 경우가 발생할 수 있으며 가장 흔한 경우는 다발근염(polymyositis)으로 알려져 있다.

Received: 2014. 6. 4

Revised: 2014. 7. 21

Accepted: 2014. 9. 3

Correspondence to Eun-Mi Koh, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3433, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: emkoh@skku.edu

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

전신경화증과 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)과의 중복 증후군은 드물어 전 세계적으로도 230예만 보고되었고[1] 국내에서는 지금까지 1996년에 단 한 예만 보고되었다[2]. 두 질환의 중복 증후군은 흔하지 않을 뿐 아니라 전신경화증 단독으로도 류마티스 관절염과 유사한 양상의 관절 증상을 보여 감별진단이 어렵다[1].

저자들은 전신경화증 발병 후 류마티스 관절염 발병 시까지 15년이 경과한 증례를 포함하여 두 질환이 동반된 중복 증후군 3예를 경험하였다. 특히 이 중 한 증례는 기존 증례 보고들에서 드물게 보고되었던, 광범위 전신경화증에서 중복 증후군이 발생한 증례였다. 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환 자: 63세 여자

주 소: 다발성 관절 통증

현병력: 환자는 23년 전부터 나타난 레이노 현상을 주소로 13년 전 본원 류마티스내과에 처음 내원했으며 당시 원발성 레이노 증후군(primary Raynaud's syndrome)으로 진단하고 이후 레이노 현상에 대해 대증치료를 했다. 10년 전 환자는 레이노 현상이 악화되면서 가락피부경화증이 시작됐고 음식물을 삼키기가 힘들어졌다. 삼킴 곤란 증상에 대해 위내시경을 시행한 결과 역류성 식도염 소견을 보였으며 식도조영술에서는 위식도 접합부가 정상보다 늘어나 있어 결합조직병을 의심할 만한 소견을 보였다. 당시 혈액 검사 결과 항동원체항체(anti-centromere antibody)가 검출됐고 이 외에 항핵항체(anti-nuclear antibody) 양성(1:160, discrete speckled pattern)인 것 외에 다른 특이소견은 없었다. 환자는 가락피부경화증, 식도 침범, 항동원체항체 양성 소견으로 제한형 전신경화증(limited type systemic sclerosis)으로 진단했다. 이후 프로톤 펌프 억제제를 복용하며 외래 추적 관찰 중이었다. 최근 환자는 1시간 이상의 아침 경직과 함께 양측 손의 다발성 관절염을 호소하며 외래에 내원했다.

신체 검사: 활력 징후는 혈압 103/70 mmHg, 맥박수 80회/분이었다. 오른쪽 손의 중수지 관절(metacarpophalangeal joint) 및 근위부지간 관절(proximal interphalangeal joint), 왼쪽 손의 중수지 관절 및 근위부지간 관절, 왼쪽 발의 중족지 관절

(metatarsophalangeal joint)의 종창 및 압통을 보였다. 가락피부경화증은 안정적인 상태였고 다른 이학적 특이사항은 없었다.

혈액 검사 소견: 혈액 검사 결과 환자의 적혈구 침강 속도는 36 mm/hr (참고치 0-27 mm/hr)로 증가했으며 류마티스 인자(rheumatoid factor) 양성(89.2 U/mL), 항CCP 항체(anti-cyclic citrullinated protein antibody; ACPA) 양성(629 IU/mL) 소견을 보였다. 항RNP 항체(anti-ribonucleoprotein antibody), 항Sm 항체(anti-Smith antibody), 항Ro/La 항체, 항Scl-70 항체는 모두 음성이었다. 10년 전 전신경화증 진단 시에는 류마티스 인자는 음성이었고 항CCP 항체는 검사하지 않았다.

영상 소견: 족부 단순촬영, 수부 단순촬영에서 특이소견은 없었다.

치료 및 임상경과: 아침 경직을 동반한 대칭적인, 손가락 관절을 침범한 다발성 관절염 및 류마티스 인자 양성, 항CCP 항체 양성 소견으로 전신성 경화증과 류마티스 관절염의 중복 증후군으로 진단했다. 현재 메토크세이트, 설파살라진, 니페디핀, 소량의 스테로이드를 유지하며 치료 중이고 관절염 증상은 관해 상태로 외래 추적 관찰 중이다.

증례 2

환 자: 42세 여자

주 소: 우측 무릎의 관절 통증

현병력: 환자는 16년 전 양측 손, 팔, 발의 피부경화증과 레이노 현상이 발생하여 타원에서 전신경화증 진단으로 li-maprost를 복용했으며 1년간 치료 중 증상 호전이 없어 본원 류마티스내과로 전원되었다. 본원 내원 시 손끝부터 상완까지의 피부경화증과 레이노 현상, 운동 시 호흡 곤란 증상을 호소했다. 당시 혈액 검사상 항핵항체는 양성이었으나 항RNP 항체, 항Sm 항체, 항Ro/La 항체, 항동원체항체, 항Scl-70 항체는 모두 음성이었으며 흉부 컴퓨터 단층촬영에서는 양측 폐에서 흉막하 젖빛 유리음영 소견을 보였고 폐 기능 검사에서는 경도의 제한형 폐 질환 소견을 보여 간질성 폐 질환에 합당했다. 환자는 양측 팔꿈치보다 근위부까지 진행된 피부경화증, 레이노 현상, 폐 침범 소견으로 광범위 전신경화증을 진단 받았다. 환자는 비교적 안정적인 경과를 보였으나 진단 2년 후 임신과 함께 급격하게 피부경화증이 진행됐고 오른쪽 팔꿈치에 관절 구축이 발생했다. 출산 후에는 다시 안정적인 상태가 되어 경과관찰 중이었다. 외래 추적 관

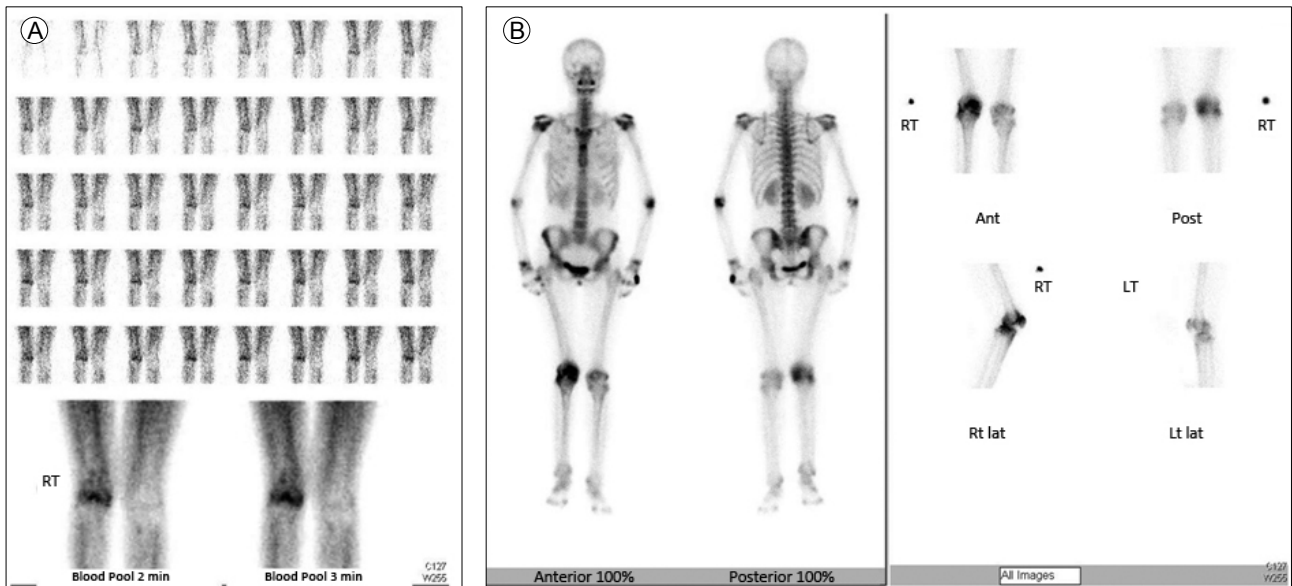


Figure 1. Three-phase bone scan. (A) Perfusion and blood pool phase. (B) Delayed bone phase showing increased blood flow, pooling and delayed radioactive uptake in the right knee, as well as increased joint uptake in both shoulder joints, the elbow and wrist. RT, right; Ant, anterior; Post, posterior; LT, left; Rt lat, right lateral; Lt lat, left lateral.

찰 중 2년 전에 폐동맥 고혈압이 새로 발생해 sildenafil을 추가했고 1년 전에는 종창 및 압통을 동반하지 않은 양측 무릎 관절통이 발생해 hydroxychloroquine 및 설파살라진 제제 추가 후 증상이 호전되었다.

최근 환자는 2달 이상 지속된 우측 무릎의 통증을 호소했고 열감이 느껴졌으며 외래에서 시행한 혈액 검사에서 염증 표지자들도 상승하는 추세로 관절 감염이 의심되어 입원했다.

신체 검사: 입원 시 활력 징후는 혈압 99/61 mmHg, 맥박 수 98회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.9℃였다. 흉부 청진상 양측 하폐야에서 수포음이 들렸고 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰에도 특이소견은 없었다. 양측 무릎에 모두 종창, 압통, 열감이 있었으나 왼쪽에 비해 오른쪽이 훨씬 심했다.

혈액 검사 소견: 혈액 검사상 백혈구 $6,990/\text{mm}^3$, 헤모글로빈 10.6 g/dL, 혈소판 $369,000/\text{mm}^3$ 였고 적혈구 침강 속도는 119 mm/hr, C-반응성 단백질은 1.91 mL/dL로 증가되어 있었다. 류마티스 인자는 168.9 IU/mL로 양성이었고 항CCP 항체 또한 강양성(> 200 U/mL) 소견이었다. 15년 전 처음 본원 내원 시에는 류마티스 인자는 음성이었으며 항CCP 항체 검사는 하지 않았다.

영상 소견: 양측 무릎 단순촬영에서는 양측 무릎 앞쪽으로 보이는 연조직석회화 소견 및 광범위한 골감소증 외에는

특이소견이 없었다. 3상 뼈 스캔(3 phase bone scan, Fig. 1)을 시행했고 그 결과 우측 무릎 관절에서는 감염성 관절염을 배제해야 하고 양측 어깨 관절과 팔꿈치 관절, 손목 관절에 정도의 방사능 섭취가 있다는 소견을 얻었다. 이에 감염성 관절염 배제를 위해 우측 무릎의 자기공명영상(magnetic resonance image, Fig. 2)을 촬영했고 감염성 관절염 혹은 골수염의 소견보다는 활막염의 소견을 보였다.

치료 및 임상경과: 환자는 다발성 관절염과 류마티스 인자, 항CCP 항체 양성으로 전신성 경화증과 류마티스 관절염의 중복 증후군으로 진단되었다. 스테로이드 용량을 증량하고 cyclosporine을 추가했으며 이후 환자의 관절염 증상은 호전되었다.

증례 3

환 자: 59세 여자

주 소: 다발성 관절 통증

현병력: 환자는 4년 전 타원에서 가락피부경화증, 레이노 현상, 항동원체항체 양성, 식도 침범에 의한 삼킴장애로 제한형 전신경화증을 진단 받았다. 이후 프레드니솔론 5 mg qd, d-penicillamine, cilostazol, 니페디핀, hydroxychloroquine의 복용을 지속했다. 타원 외래 추적 관찰 중 1년 전부터 30분 이상 지속되는 아침 경직과 다발성 관절 통증이 나타나 본원



Figure 2. Magnetic resonance image of the right knee shows diffuse synovial enhancement. (A) T1-weighted contrast-enhanced fat-suppressed axial image. (B) T1-weighted contrast-enhanced fat-suppressed sagittal image.

으로 전원되었다.

신체 검사: 활력 징후는 혈압 124/85 mmHg, 맥박수 90회/분이었다. 가락피부경화증이 있었으며 양측 손목, 양측 중수지 관절, 왼쪽 근위부지간 관절, 양측 무릎, 발목, 중족지 관절의 종창과 압통을 보였다.

혈액 검사 소견: 혈액 검사 결과 환자는 백혈구 $10,340/\text{mm}^3$ 로 증가 소견을 보였고 적혈구 침강 속도 50 mm/hr, C-반응성 단백 0.77 mg/dL로 모두 증가한 소견을 보였다. 항체 검사에서 류마티스 인자와 항CCP 항체는 모두 음성이었고 항핵항체 양성(1:640, discrete speckled pattern)이었으며 항동원체항체 양성이었다. 이 외 항RNP 항체, 항Sm 항체, 항Ro/La 항체 및 항dsDNA 항체는 모두 음성이었다.

영상 소견: 족부 단순촬영에서 우측 첫 번째 중족지 관절의 연부조직 종창을 보였다. 수부 단순촬영, 흉부 단순촬영 소견은 정상이었다.

치료 및 임상경과: 환자는 지속되는 다발성 관절 종창과 통증에 대해 전신경화증과 혈청 음성 류마티스 관절염의 중복 증후군으로 진단했다. 비스테로이드성 항염제 및 메토크렉세이트 추가 후 관절 증상은 호전되었고 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

본 증례들은 기존에 전신경화증을 가지고 있던 환자 중 류마티스 관절염을 새로 진단 받아 두 질환의 중복 증후군으로 진단된 증례들이다.

전신경화증과 류마티스 관절염이 중복 증후군을 보일 경우 임상 양상은 두 질환의 장기 침범이 혼재된 양상을 보이며 다발성 관절염이 82%, 폐 섬유화가 77%, 식도 침범이 55% 순서로 흔하다는 보고가 있다[1]. 또한 두 질환의 중복 증후군에서 제한형 전신경화증(limited cutaneous systemic sclerosis)의 경우가 77%, 미만성 전신경화증(diffuse cutaneous systemic sclerosis)의 경우가 23%로 제한형 전신경화증이 더 흔하다[1,3].

둘 중 먼저 발현하는 질환은 증례마다 일정하지 않으나 전신경화증의 발생이 류마티스 관절염의 발생에 선행하는 경우가 더 많았고 그 간격은 1-16년으로 다양했다[1]. 본 증례들 중 첫 번째와 두 번째 증례는 전신경화증 발병 10, 15년 이후에 새로 혈청 양성 류마티스 관절염이 발생한 경우이다. 중복 증후군은 이와 같이 오랜 시간 뒤에도 발생할 수 있어 류마티스 질환으로 추적 관찰 중이라면 발병 기간이 오래되었다고 해도 새로운 증상 발생 시 다른 류마티스 질환이 동반됐을 가능성을 고려하는 것이 필요함을 알 수 있

다. 류마티스 관절염의 경우 전신경화증 치료에 잘 듣지 않기 때문에 다발성 관절통 발생 시 전신경화증의 증상으로 속단하고 간과할 경우 예방 가능한 관절 파괴가 진행될 수 있다.

전신경화증에서 류마티스 관절염이 동반될 경우 이를 조기에 진단하기 어려운데 이는 두 질환 모두 흔히 관절염 증상을 나타내기 때문이다. 전신경화증에서 관절염 증상은 9.3% [4]-61% [5]에서 있다고 알려져 있으며 관절염은 류마티스 관절염에서와 비슷하게 대칭적이며 다발성으로 나타난다[6]. 하지만 전신경화증이 잘 조절되고 있는 중에 다발성 관절염이 오랫동안 지속되면 류마티스 관절염의 중복을 의심해 볼 수 있다.

전신경화증과 류마티스 관절염이 중복 증후군을 보일 경우 항CCP 항체 및 류마티스 인자 검사는 질병의 감별에 도움이 될 수 있다. 전신경화증의 경우 몇 가지 연구에서 항CCP 항체 검사의 양성률은 1.7-14.8%였다[7-9]. 반면에 두 질환의 중복 증후군에서 항CCP 항체의 양성률은 64%로 양성률이 더 높았다[9]. 또한 항CCP 항체가 양성일 경우 관절염 증상이 더 심하고 단순촬영상 골미란이 더 많았다. 류마티스 인자 역시 전신경화증에서보다 류마티스 관절염과의 중복 증후군에서 더 흔히 상승해 있었다[1].

한편 전신경화증과 류마티스 관절염이 함께 나타나는 이유로 일부에서 공통 유전자 가설이 제기되기도 했으나 두 질환에서 가족력이 약해 일반적으로 받아들여지고 있지는 않다. 최근 Szücs 등[1]은 전신경화증과 류마티스 관절염의 중복 증후군을 가지고 있는 환자와 각각의 질병이 단독으로 발생한 환자의 유전자 발현에 대한 연구 결과를 발표하였다. 이 연구에서 중복 증후군 환자의 경우 전신경화증 단독으로 발생한 환자에 비해 HLA DRB1*1, DRB1*4 유전자의 발현이 증가해 있고, 류마티스 관절염 단독으로 발생한 환자는 중복 증후군 환자에 비해 이들 유전자는 비슷한 정도로 발현되는 반면 HLA DRB1*3, DRB1*11의 발현이 증가되어 있는 것을 확인하였다. 이에 두 질환의 중복 증후군은 각각의 류마티스 질환과 다른 유전적 배경을 가진 독립적인 질환일 수 있다고 보고되어 흥미를 끌고 있다.

본 증례들은 2010년, 2013년 각각 새로 제정된 류마티스 관절염 및 전신경화증의 분류 기준에 모두 해당했다. 첫 번째와 두 번째 증례의 경우 류마티스 인자 및 항CCP 항체 모두 고역가였고 전신경화증의 다른 증상들은 적절한 치료로

조절되던 중 전형적인 류마티스 관절염의 양상으로 증상이 시작되었던 점으로 미루어 보아 기존에 있었던 전신경화증에 더불어 류마티스 관절염이 중복된 것으로 진단했다. 세 번째 증례 또한 비록 항체 검사에서는 음성이었으나 류마티스 관절염의 전형적인 임상 양상으로 보아 두 질환의 중복 증후군을 진단할 수 있었다. 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease) 역시 전신경화증과 류마티스 관절염의 임상 양상이 함께 나타날 수 있으나 본 증례들에서는 항RNP 항체 검사가 모두 음성이었고 오랜 경과관찰에도 루푸스나 염증성 근염을 시사하는 증상은 관찰되지 않아 가능성이 떨어질 것으로 보인다.

국내에서 전신경화증과 류마티스 관절염의 중복 증후군을 유일하게 보고한 증례[2]에서는 두 질환의 발생 간격이 3년이었고 제한형 전신경화증이었으며 항CCP 항체에 대한 언급은 없었다. 본 증례들의 경우 두 질환의 발병 간격이 4-15년으로 과거 증례 보고에 비해 길고 두 번째 증례는 드물다고 알려져 있는 광범위 전신경화증에서 류마티스 관절염이 중복된 증례이다. 또한 항CCP 항체 검사 결과도 확인할 수 있었다.

두 번째 증례는 첫 증례와 유사하게 전신경화증 진단 15년 뒤 류마티스 관절염이 발생한 증례이다. 특이한 점은 임신 시에 피부경화증이 급격하게 진행된 것으로 기존 연구에 따르면 임신은 다른 장기 침범을 악화시킬 수 있으나 피부경화증을 악화시키지는 않는다[10]. 다만 출산 후 피부경화증이 악화될 수 있다는 보고는 있는데[10] 본 증례에서는 임신 시 피부경화증이 악화되었고 출산 뒤 수 년이 경과한 후부터 피부 변화는 오히려 조금씩 호전되었다. 본 증례의 경우 관절염 발생 시 진단에 어려움을 겪었는데 이는 심한 피부경화증에 의해 신체 검진 시 관절 종창을 보기 어려웠기 때문이다. 무릎 열감 소견으로 초기에는 류마티스 관절염보다는 오히려 감염을 의심했으나 자기공명영상 검사에서 감염성 관절염의 가능성이 떨어지는 소견이었다. 뼈 스캔 결과는 무릎 외에 어깨, 팔꿈치, 손목 등에도 방사능 섭취를 보여 다발성 관절염이 있었던 것으로 보이나 신체 검진에서 무릎 외에는 활동성 관절염 소견이 관찰되는 관절의 종창은 보이지 않았다. 따라서 피부경화증이 진행된 환자에서는 활동성 관절염에도 불구하고 관절 종창이 두드러지지 않을 수 있기 때문에 오래된 전신경화증 환자에서 관절통을 심하게 호소할 경우 관절 종창 없이도 류마티스 관절염을 고려해 볼 수 있다.

요 약

저자들은 전신경화증을 가지고 있던 환자 중 다발성 관절염으로 내원해 류마티스 관절염과의 중복 증후군으로 진단된 환자 3예를 경험했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 전신경화증; 류마티스 관절염

REFERENCES

1. Szűcs G, Szekanecz Z, Zilahi E, et al. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:989-993.
2. Choi SW, Song CH, Chung WJ, et al. A case of overlap syndrome with systemic sclerosis and rheumatoid arthritis. *J Korean Rheum Assoc* 1996;3:195-200.
3. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev* 2013;12:363-373.
4. Ingegnoli F, Galbiati V, Zeni S, et al. Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007;26:510-514.
5. Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis* 1982;41:147-152.
6. Rodnan GP. The nature of joint involvement in progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med* 1962;56:422-439.
7. Avouac J, Guerini H, Wipff J, et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1088-1092.
8. Santiago M, Baron M, Miyachi K, et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:77-83.
9. Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Kumada S, et al. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2135-2139.
10. Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmun Rev* 2012;11:A515-A519.