

성인 발병성 스틸병(Adult-onset Still's disease)으로 오인된 전신홍반루푸스(Systemic Lupus Erythematosus) 1예

오명진 · 김현제 · 이한솔 · 허지안 · 홍영훈 · 이충기

영남대학교 의과대학 내과학교실

A Case of Systemic Lupus Erythematosus Misdiagnosed as Adult-onset Still's Disease

Myung Jin Oh, Hyun Je Kim, Han Sol Lee, Ji An Hur,
Young Hoon Hong, Choong Ki Lee

*Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

–Abstract–

Adult-onset Still's disease (AOSD) is an inflammatory disorder that's characterized by daily, spiking high fever, arthritis and an evanescent, salmon-pink rash. AOSD is diagnosed purely on the basis of the typical clinical features of the illness. The symptoms commonly include swelling of the lymph nodes, enlargement of the spleen and liver, and a sore throat. AOSD is difficult to differentiate from systemic lupus erythematosus (SLE) due to the similar clinical manifestations. We report here on a case of a 16-year-old female patient with autism and epilepsy and who complained of daily spiking fever for 20 days. The patient had maculopapular skin rashes on the face and whole body and lymphadenopathy. The liver function tests were elevated mildly. The initial rheumatoid factor (RF) and antinuclear antibody (ANA) tests were negative. We diagnosed her as having adult-onset Still's disease according to the criteria of Yamaguchi. We successfully treated her with oral prednisolone. But her antinuclear antibody test was changed to positive after discharge. So we finally diagnosed her as having SLE.

Key Words: Adult-onset Still's disease, Systemic lupus erythematosus, Antinuclear antibody

서 론

성인 발병성 스틸병(adult-onset Still's disease)은 소아기 류마티스성 관절염의 전신형 질환으로 39°C 이상 발작적인 발열, 전형적인 연어양 발진, 관절염, 림프절 종대와 간과 비장의 비대, 백혈구 증가증, 류마티스 인자와 항핵항체 음성 등을 특징으로 한다.¹⁾ 성인 발병성 스틸병은 남녀의 차이는 없으며 15세~25세, 36세~46세 사이에 주로 발생하나 70세 이상의 고령에서도 나타나기도 한다. 발병 원인은 아직 알려져 있지 않으나 바이러스 감염이 유발인자로 간주되고 있으며 유전적 인자도 관여하는 것으로 알려져 있다. 성인 발병성 스틸병은 임상양상에 있어서 발열, 발진, 관절염, 림프절 종대 등을 비교해 보면 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus)의 증상과 유사한 점이 많다. 이로 인해 임상에서 전신홍반루푸스를 성인 발병성 스틸병으로 오인하기 쉽다. 두 질환을 정확히 구분하고 감별 진단함으로써 치료 방향과 예후를 결정할 수 있을 것이다.

저자들은 간질과 자폐증을 갖고 있었지만, 초기에 항핵항체가 음성으로 나와 전신홍반루푸스로 진단하지 못하고, 성인 발병성 스틸병으로 진단하여 치료하였고, 추후 외래에서 지속적인 항핵항체 추적검사를 시행하여 혈청학적 양성의 전신홍반루푸스로 진단된 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

16세 여자가 20일 동안의 고열을 주소로 내원하였다. 환자는 어릴 때부터 자폐증을 앓고 있었고, 내원 1년 6개월 전부터 간질로 항경련제를 복용하면서 신경과 진료를 지속적으로 받고 있었다. 내원 20일전부터 오한이 동반된 발열과 전신 무력감이 있었다. 신체 검사에서는 우측 측복부 압통 외에 특이 소견은 없었다.

입원 당시 생체 징후는 체온 38.7°C, 혈압 100 mmHg/60 mmHg, 심박수 80회, 호흡수 20회였다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 3.78×10³ cells/mm³ (중성구: 62.2%, 림프구: 20.7%), 혈색소: 6 g/dL, 혈소판: 131×10³ cells/mm³, MCV: 85.2 fL, MCH: 30 pg, MCHC: 35.2 g/dL였고, BUN/Cr: 60.46/2.76 mg/dL로 증가되어 있었다. 혈청 ferritin 6757.6 ng/mL로 크게 증가되어 있었고, Fe: 275 µg/dL, UIBC: 30 µg/dL, RETI-F: 14.82 %, Folate: 13.0 ng/mL, Vit B12: 1138.9 pg/ml, Direct Coombs' Test: negative, Indirect Coombs' Test: negative, RA titer: 8.7 IU/mL, C3c: 85.7 mg/dL, C4: 34.3 mg/dL. VDRL titer: non-reactive, Mycoplasma Ab: positive 1:40, ESR 8 mm/H, CRP 1.705 mg/dL였다.

간 기능 검사는 AST 237 U/L, ALT 92 U/L, LDH 7432 U/L, CPK 773 U/L였다. 소변 검사에서 혈액(+++), 단백질(+++) 검출되었으며, 24시간 요단백 검사에서 1138.56 mg/24h, Cre/Na 103.4/40 mmEq/L였다. FENa 값은 0.76(<1)으로 신전성 급성 신부전에 합당한 소견이었다. ASO titer: 259 IU/mL, Fibrinogen: 271 mg/dL, IgG: 1099.6 mg/dL, IgA: 164.1

mg/dL, IgM: 58.7 mg/dL, PLT-Asso. Ab: weakly positive, anti cardiolipin Ab IgG: 2 PL, anti cardiolipin Ab IgM: 3 PL, anti phospholipid IgG: 3.13 PL, anti phospholipid IgM: 2.53 PL, anti-Smith Ab: negative, dsDNA IgG: 10 IU/mL(정상치: 0~25), dsDNA IgM : 17 IU/mL(정상치: <20), 항핵항체(antinuclear antibody, ANA)와 ANCA 는 음성이었다.

흉부 엑스선 검사와 컴퓨터 단층 촬영에서 전 폐야에 폐부종 소견을 보였으나 흉수는 보이지 않았다.

경험적 항생제 정맥투여와 대증 치료를 시행하였으나 환자 증상 호전 보이지 않았으며 입원 5일째에는 전신 부종이 생겼고, 38°C 발열과 함께 얼굴에 뺨발진(malar rash)과 전신에 피부 발진이 생겼다. BUN/Cr 64.96/4.74 mg/dL로 상승하였다. 입원 당시 시행한 혈액 배양 검사에서 동정된 균은 없었다. 그러나 항생제를 레보플록사신(levofloxacin)으로 교체

사용하였고, 복부 컴퓨터 단층 촬영 후 혈액 투석을 시행하였다. 복부 컴퓨터 단층 검사에서 췌장의 부종과 주위 염증소견이 보였으나, 임상증상은 급성 췌장염에 부합하지 않았다

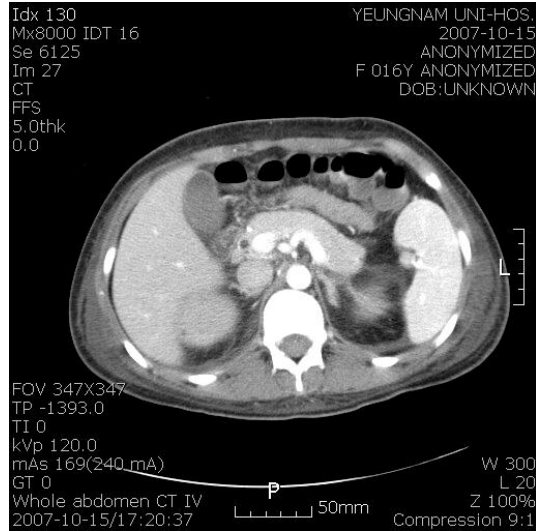


Fig. 1. The contrast-enhanced abdomen CT shows pancreatic swelling and a fluid collection at the peripancreatic area.

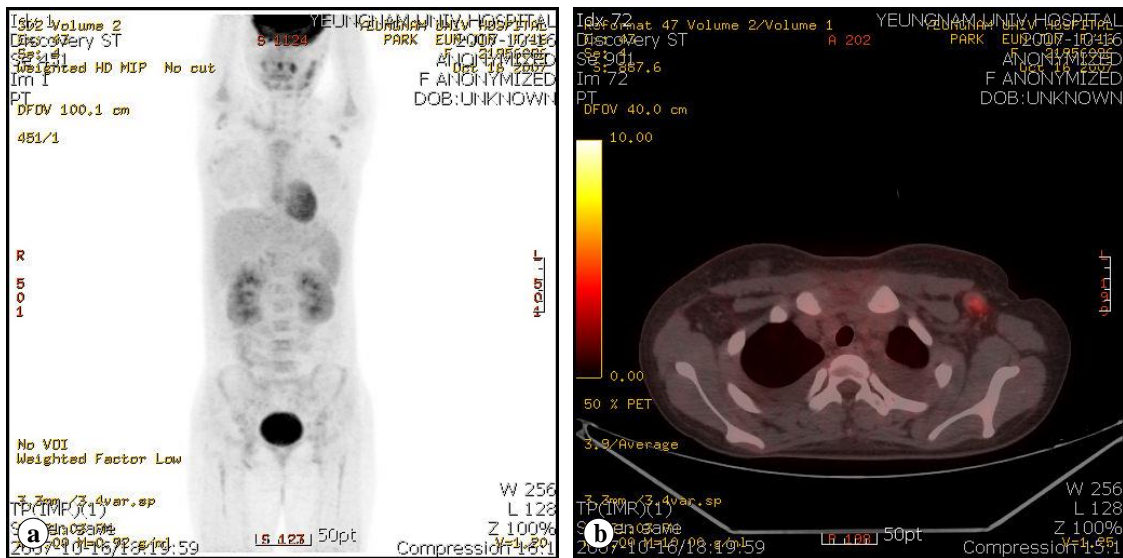


Fig. 2. The PET-CT reveals increased FDG uptake in (a) multiple cervical lymph nodes and (b) a left axillary lymph node (white arrow).

(Fig 1). 혈액 투석 후 환자 증상은 다소 호전을 보였다. 입원 7일째 양전자단층촬영술(PET-CT)을 시행하였다.

양전자단층촬영에서 경부와 액와부에서 다발성으로 대사 항진된 림프절이 보였으며, 골수와 비장에서 흡수율이 증가된 소견을 보였다. 이는 염증성 변화에 합당한 소견이었다(Fig 2). 입원 9일째 환자 혈액 투석 도중에 약 40초 가량의 전신 강직-간대 발작(generalized tonic-clonic seizure)을 일으켰다. 뇌 컴퓨터 단층 검사를 시행하였으나 특이 소견은 없었다. 신경과와 협진하여 항경련제를 투여하였다. 입원 12일째 빈혈이 지속되어 골수 검사를 시행하였으며, 특이 소견은 없었다. 입원 14일째 39℃의 고열이 다시 있었다. 그람 양성균에 대한 항균력을 가진 항생제를 추가하였다. 발열의 원인을 찾기 위해 심 초음파를 시행하였으며, 심 초음파상 증식(vegetation)이나 다른 발열의 원인은 관찰되지 않았다(Fig 3). 그 이후 발열은 없었으나 입원 22일째 오한과 40℃의 발열, 설사가 동반되었다. 대변검사서 *Clostridium difficile* toxin A 양성으로 나와 항생제 사용을

중단하였다. 입원 24일째 40℃의 고열과 하루 7~8회 가량의 설사, 좌측 경부 림프절 종대와 압통이 동반되었다. 메트로니다졸(metronidazole)을 경구 투여 하면서 위막성 대장염을 치료 하였다.

입원 26일째 40℃의 고열과 뺨과 볼 그리고 무릎에 피부 발진이 생겼으며, 이하선 림프절과 경부 림프절 종대가 있었다. 메트로니다졸 경구투여를 중단하고 스테로이드(prednisolone) 경구 투여를 시작하였다. 스테로이드 투여 후에 환자 열이 감소하였고, 경부 림프절 종대가 감소하였다. 지속적으로 스테로이드를 용량 조절하면서 사용하였다. 입원 35일째 양측 팔과 다리에 통증을 호소하였다. 관절 주위로 종창은 없었으나 그 이후 간헐적인 통증을 호소하였다. 관절염에 대해서는 스테로이드 외에 약물치료까지는 필요하지 않았다. 환자 46일 동안 입원 치료 후에 퇴원하였다.

자폐증과 간질을 가진 이 환자는 20일 이상의 고열, 전형적인 연어양 발진, 림프절 종대, 증가된 간기능 검사치, 류마티스 인자와 항핵 항체 음성 등을 기준으로 Yamaguchi criteria

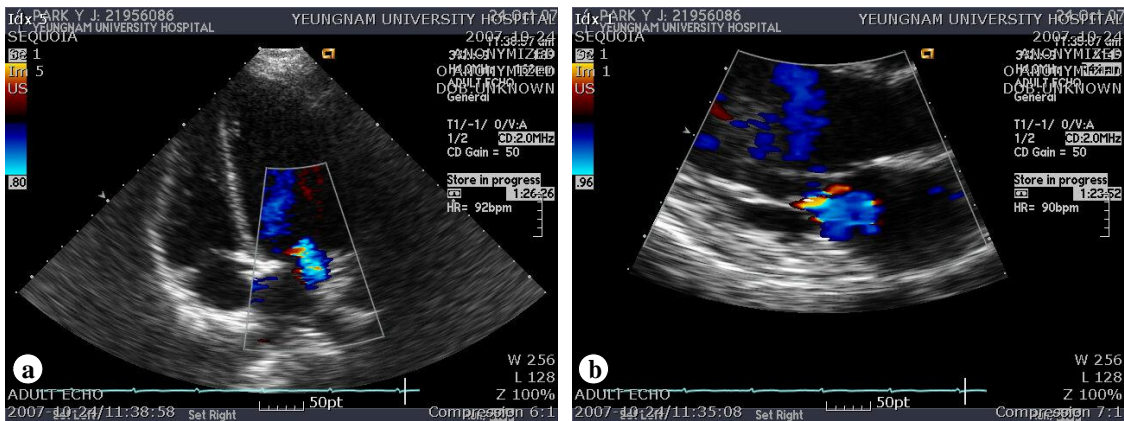


Fig. 3. The transthoracic echocardiogram shows (a) no vegetation on the apical 4 chamber view and (b) no pericardial effusion on the parasternal long axis view.

에 맞추어 성인 발병성 스틸병 진단 하에 퇴원하였다.²⁾

퇴원 1개월 후에 외래에서 시행한 항핵항체 검사에서 nucleolar pattern 1:80 으로 양성 반응을 보였다. 6개월 후에 다시 시행한 항핵항체 검사에서도 약 양성의 결과를 보였다. 따라서 전형적인 뺨발진(malar rash), 다발성의 관절염, 백혈구 감소증과 용혈성 빈혈, 하루 500 mg 이상의 단백뇨, 간질, 자폐증 등의 증상과 항핵항체 양성임을 고려할 때 미국 류마티스 학회(the American College of Rheumatology)의 전신홍반루푸스의 진단 기준에 적합하다. 따라서 우리는 이 환자를 전신홍반루푸스로 다시 진단하였다. 현재는 류마티스 내과 외래는 방문하지 않고 신경과 외래에서 간질의 치료만 주기적으로 받고 있다.

고 찰

성인 발병성 스틸병은 돌발적인 발열과 언어양 발진 그리고 관절염을 특징으로 하는 전신적인 염증성 질환이다.¹⁻³⁾ 그 원인은 아직 밝혀지지 않았으나 rubella, echovirus 7, mumps, Epstein-Barr, cytomegalovirus, parainfluenza, parvovirus, coxsackie virus, adenovirus, influenza, herpes, hepatitis B and C 등의 바이러스 감염이 유발인자로 간주되고 있으며 HLA-B17, B18, B35, DR2 등의 유전적 인자도 관여하는 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 또 면역학적 과민성과 자가 면역이 관여하는 것으로 생각되고 있다. 식욕 부진, 오심, 체중 감소가 일반적이며, 림프절 종창과 비장, 간의 비대가 나타난다. 일부 환자들에게서 심막염, 흉막염, 심낭삼출과 흉수가 나타날 수 있다. 관절염은 모든 성인 발생

성 스틸병 환자가 궁극적으로 가지게 되는 증상으로 관절의 통증과 종대를 특징으로 한다.⁶⁾ 성인 발생성 스틸병의 진단은 전형적인 임상적 증상을 바탕으로 진단한다. 많은 환자에서 백혈구 증가증, 빈혈, 적혈구 침강 속도와 C-반응 단백 수치, 혈청 ferritin 증가가 나타난다. 그러나 류마티스 인자와 항핵항체는 음성이다.^{7,8)}

성인 발생성 스틸병의 치료는 아스피린이나 비스테로이드성 항염증제로 일반적인 증상을 치료할 수 있으나 증상이 심각한 경우, 간, 폐, 심장, 혈액학적 합병증을 동반한 경우에는 스테로이드를 사용한다. 지속적으로 증상을 가지고 있는 환자에게는 면역체계에 영향을 미칠 수 있는 류마티스 관절염의 2차 약제인 hydroxychloroquine, penicillamine, azathioprine, methotrexate, cyclophosphamide, cyclosporine 등을 사용한다.⁹⁾

본 증례에서는 입원 5주 후에 팔꿈치와 무릎 등의 관절 통증을 호소하였으나 특징적으로 관절의 종대는 보이지 않았으며 백혈구 증가증 없이 퇴원 할 때까지 백혈구는 정상 수치는 보였다. 이는 전형적인 성인 발생성 스틸병의 양상과는 달랐다. 퇴원 후 외래에서 시행한 검사에서도 빈혈 외에 백혈구 증가증은 없었다. 입원 당시 류마티스 인자와 항핵항체가 지속적으로 음성으로 나왔고 뺨발진, 단백뇨, 백혈구 감소증, 용혈성 빈혈만으로는 전신홍반루푸스로 진단하지 못하였고, 혈청 ferritin 수치가 최고 6757.6 ng/mL 까지 증가 되어 있는 등 성인 발생성 스틸병에 더 적합한 양상을 보였다. 그러나 성인 발생성 스틸병과 전신홍반루푸스는 그 임상양상에서 많은 유사점을 가진다. 고열, 관절염, 전형적인 피부 발진, 림프절 비대

등은 두 질환에서 공통적으로 관찰되는 점이다. 따라서 항핵항체가 음성인 경우에는 전신홍반루푸스를 성인 발생형 스틸병으로 오인하기 쉽다. 특히 Cush 등¹⁰⁾은 성인 발생형 스틸병의 진단 기준에 있어서 항핵항체의 역가를 1:100 미만으로 정하고 있어 전신홍반루푸스와의 구분을 더 모호하게 하고 있다.

김 등¹¹⁾은 항핵항체 음성의 전신홍반루푸스 환자는 전체 전신홍반루푸스 환자의 1~5% 정도 될 것으로 추산했다. 호발연령과 여성이 더 많다는 점은 항핵항체 양성인 전신홍반루푸스와 동일하다고 하였다. 그러나 임상증상에 있어서 피부와 관련된 증상이 항핵항체 음성의 전신홍반루푸스에 더 많고 항-Ro 항체 양성인 빈도가 더 많다고 보고하였다.

저자들은 환자가 간질과 자폐증을 기저 질환으로 갖고 있다고 생각하였고 그 증상이 전신홍반루푸스와 관련이 있다고 생각하지 않았다. 퇴원 후 시행한 항핵항체 검사에서 양성으로 전환된 후에야 간질, 자폐의 발생이 전신홍반루푸스와 상관성이 있을 것으로 보았다.

Paul 등¹²⁾은 자폐증과 자가 면역 질환과의 관계에 대해 자폐증은 자가 면역 체계를 교란 시킴을 보고하였다. 또한 자폐증은 뇌의 항체를 비롯하여 다른 자가 항체를 증가 시키며, 자폐증 환자의 가족에게 자가 면역 질환이 많다는 점을 보고하였다. Mostafa 등¹³⁾은 특히 항핵항체가 증가된 자폐증 환자가 많으며, 항핵항체의 증가와 가족의 자가 면역 질환과의 상관성도 보고를 하였다. 따라서 자폐증과 자가 면역 질환, 그 가운데서도 전신홍반루푸스와의 관계를 연구할 필요가 있을 것이다.

위에서 언급한 바와 같이 성인 발생형 스틸병은 전신홍반루푸스와 그 진단에 있어서도 많

은 유사점이 있지만, 치료에 있어서도 스테로이드, 면역억제제, biologic agents 등을 이용함으로써 그 유사점이 크다고 할 수 있다. 이는 두가지 병의 병인론에 대한 공통점을 시사하는 바를 하겠다.

황 등¹⁴⁾은 특히 한국인에 있어서 MCP-1 promoter -2518 polymorphism 이 류마티스 관절염, 전신홍반루푸스, 성인 발생형 스틸병 환자에게서 더 증가 되어 있다는 것을 밝힘으로써 이 질환들의 병인론이 동일한 유전적 변이에 의함을 시사하는 보고를 한 바 있다. 따라서 성인 발생형 스틸병과 전신홍반루푸스의 상관성과 그 변화에 대한 광범위한 연구가 필요할 것이다.

끝으로 본 증례의 환자처럼 항핵항체 음성인 전신 홍반성 루푸스 환자와 성인 발생형 스틸병 환자에서 얼마 동안의 주기적인 항핵항체 검사 과정이 시행되어야 하는지에 대한 논의가 필요할 것으로 보인다. 임상적은 지금까지 성인 발생형 스틸병으로 진단되었던 환자가 추후 전신홍반루푸스로 진단될 수 있음을 주지하고 있어야 할 것이며, 항핵항체 음성인 전신홍반루푸스 환자도 1~5% 있다는 것을 알고 진단 기준에 맞는지 면밀히 검토해야 할 것이다. 치료의 방법 또한 단순한 스테로이드 치료 외에 면역억제제, biologic agent 등으로 확대시켜 나갈 필요가 있을 것으로 보인다. 또한 본 증례의 환자는 신장 조직 검사 등을 시행하여 추후 치료 방향을 결정하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Clin Orthop Relat Res 1990 Oct;

- (259):4-10.(Reprinted in: Arch Dis Child 1941; 6:156).
2. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992 Mar;19(3):424-30.
 3. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971 Mar;30(3):121-33.
 4. Huang SH, DeCoteau WE. Adult-onset Still's disease: an unusual presentation of rubella infection. *Can Med Assoc J* 1980 Jun;122(11):1275-6.
 5. Wouters JM, van der Veen J, van de Putte LB, de Rooij DJ. Adult onset still's disease and viral infections. *Ann Rheum Dis* 1988 Sep; 47(9):764-7.
 6. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H, et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990 Aug; 17(8):1058-63.
 7. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006 May;65(5):564-72.
 8. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décary F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult onset Still's disease: manifestations, disease course and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991 Mar;70(2):118-36.
 9. Omagari K, Matsunaga Y, Yamashita H, Nishiyama H, Hazama H, Oda H, et al. Successful treatment with cyclosporin in adult-onset Still disease manifesting as acute hepatitis with marked hyperferritinemia. *Am J med Sci* 2003 Sep;326(3):148-51.
 10. Cush JJ, Medsger TA Jr, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's disease. Clinical course and outcome. *Arthritis Rheum* 1987 Feb;30(2):186-94.
 11. Kim HA, Chung JW, Park HJ, Joe DY, Yim HE, Park HS, et al. An antinuclear antibody-negative patient with lupus nephritis. *Korean J Intern Med* 2009;24:76-79.
 12. Ashwood P, Van de Water J. Is autism an autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2004 Nov;3(7-8):557-562.
 13. Mostafa GA, Kitchener N. Serum anti-nuclear antibodies as a marker of autoimmunity in Egyptian autistic children. *Pediatr Neurol* 2009 Feb;40(2):107-112.
 14. Hwang SY, Cho ML, Park B, Kim JY, Kim YH, Min DJ, et al. Allelic frequency of the MCP-1 promoter-2518 polymorphism in the Korean population and in Korean patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and adult-onset Still's disease. *Eur J Immunogenet* 2002 Oct;29(5):413-416.