

A Case of Multicentric Reticulohistiocytosis Misdiagnosed as Rheumatoid Arthritis

Su Hee Song, Ho Joong Kim, Dong Hoon Kang, Soo Young Lim

Departments of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Gyeonggi, Korea

류마티스 관절염으로 오인한 다중심성 망상조직구 증식증 1예

송수희·김호중·강동훈·임수영

한림대학교 의과대학 내과학교실

Multicentric reticulohistiocytosis (MRH) is a rare disease characterized by nodular skin lesions and severe erosive polyarthritis which is associated with malignancy in some cases. The diagnosis is confirmed by the presence of oncocyctic histiocytes and multinucleated giant cells on histopathology of the cutaneous nodules and the synovial membrane. It usually remits spontaneously after 5-8 years but it can provoke destructive arthritis. We report a case of a 49-year-old female who presented with numerous nodules on the both hands, face and abdomen and progressive destructive polyarthritis of 3 years duration and has been diagnosed with rheumatoid arthritis. The lesion showed large histiocytes with ground-glass eosinophilic cytoplasm, typical of MRH. Clinical manifestation and radiological pattern of MRH may be misdiagnosed as other disease like rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, but histopathologic findings of our case can differentiate MRH from any other conditions.

Key Words: Multicentric reticulohistiocytosis, Rheumatoid arthritis

다중심성 망상조직구 증식증(multicentric reticulohistiocytosis, MRH)은 원인을 알 수 없이 주로 피부와 관절을 침범하고 때로는 점막, 피하조직 또는 내부 장기 등 전신의 다양한 부위를 침범하는 드문 질환으로, 젖빛 유리 양상의 풍부한 세포질을 갖는 조직구들과 다핵성 거대세포의 육아종성 증식을 보이는 특징적인 조직 소견을 보인다.¹ 본 질환은 관절의 심한 변형을 남길 수 있으며, 내부 장기에서의 악성 종양이나 자가면역질환 등과 연관될 수 있다.^{2,3} 약 2/3의 환자에서는 다관절염이 본 질환의 첫 증상으로 나타나 임상적으로 건선 관절염과 류마티스 관절염 등으로 생각하기 쉬우며 정확한 진단이 어려운 경우가 많다.⁴ 그러나 정확한 진단을 내리는 것이 환자의

예후 및 치료 계획을 위해 중요하다. 본 저자는 49세 여자 환자에서 류마티스 관절염으로 진단받고 추적 관찰 중이었으나 3년 후 피부 조직 검사를 통해 MRH로 확진한 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 49세 여자

주 소: 양손, 안면부 및 복부에 발생한 무증상의 구진과 홍반성 결절 및 다발성 관절통

현병력: 3년 전부터 양측 손, 팔목 및 무릎의 관절통으로 류마티스 관절염으로 진단 후 프레드니솔론, 메토트렉

Corresponding Author: Su Hee Song, Departments of Internal medicine, Hallym University Sacred Heart hospital, 896, Pyeongchon-dong, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do, 431-070, Korea
TEL: +82-31-380-1989 FAX: +82-31-380-3973 E-mail: panic1216@hanmail.net

Received: June 29, 2012
Revised: August 27, 2012
Accepted: September 3, 2012

세이트, hydroxychloroquin, 비스테로이드소염제로 치료하였으나 증상의 호전 없이 양측 손의 먼쪽 손가락뼈사이관절의 심한 변형이 진행되고 양측 손과 안면부와 복부에 홍반성 구진 및 결절이 발생하여 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

신체검사 소견: 슬관절과 양측 손가락뼈사이관절, 손목관절의 압통을 동반한 종창과 양측 먼쪽 손가락뼈사이관절의 변형이 관찰되었다. 양손에 다발성의 2-5 mm 크기의 홍반성 구진이 관찰되었고, 우측 두 번째 손가락에는 구진이 선상으로 배열되어 있었다(Fig. 1). 안면부와 복부에는 단발성으로 같은 형태의 구진이 관찰되었다.

검사실 소견: 일반 혈액검사, 혈액응고 검사, 일반 화학검사 및 소변 검사에서 이상 소견 없었으며 적혈구 침강

속도와 C-반응성 단백질은 각각 7 mm/hr, 3.26 mg/dL로 정상이었고, 갑성선 호르몬 수치도 정상 범위에 속했고 B형 또는 C형 간염도 없었다. 혈청 류마티스 인자는 21.1 IU/mL로 양성이었고 항 CCP 항체와 항핵항체 음성이었다.

방사선 소견: 양측 손의 방사선 검사에서 양측 손의 먼쪽 및 몸쪽 손가락뼈사이관절에 미란과 원위지의 단축과 변형이 관찰되고 관절주위로 골다공증이 동반된 소견을 보였으며 연조직의 부종 소견이 보였다(Fig. 2).

병리 조직학적 소견: 손가락의 홍반성 구진에서 시행한 조직 검사에서 상부 진피에서 젖빛 유리 양상의 세포질을 갖는 많은 수의 거대세포들과 호산성의 풍부한 세포질을 갖는 조직구들의 증식이 관찰되었다(Fig. 3). 거대세포들의 세포질은 PAS 양성 소견을 보였고, 면역조직화학 염색



Fig. 1. Erythematous papulonodular skin lesion on the dorsum of both hands.



Fig. 2. Erosive bone lesions and deformities of hands are shown in the X-ray.

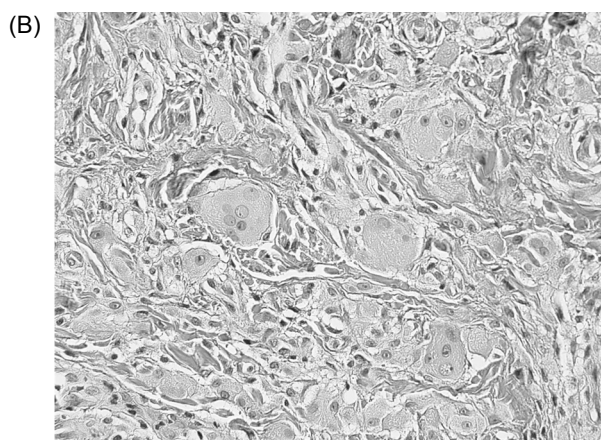
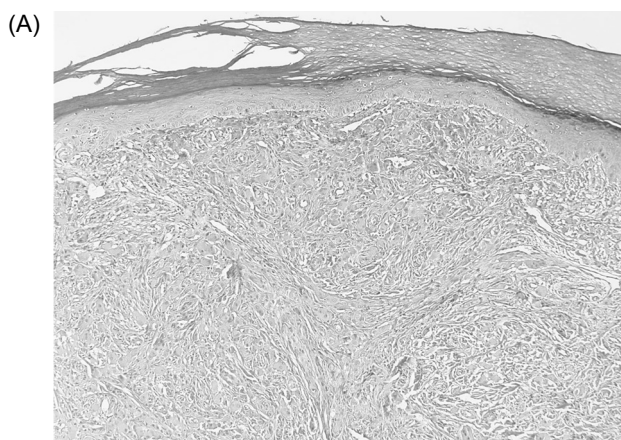


Fig. 3. (A) Diffuse dermal infiltrate composed of histiocytes and multinucleated giant cells with oncocytic cytoplasm are shown in H&E stain ($\times 100$), (B) Multinucleated giant cells with aggregated nuclei and ground-glass cytoplasm are shown in H&E stain ($\times 400$).

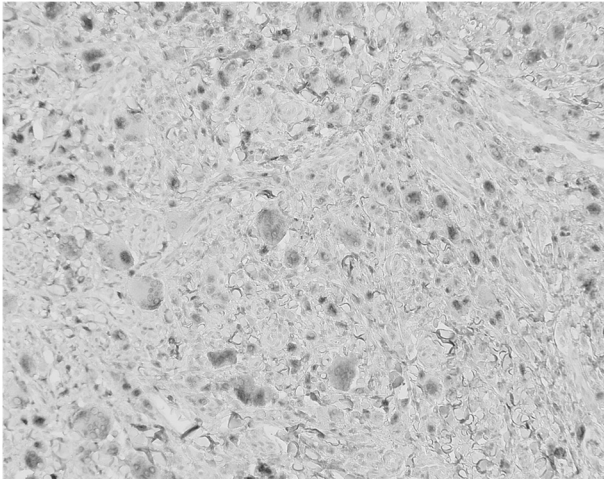


Fig. 4. Histiocytes and multinucleated giant cells showed positive for CD68.

에서 CD68에 양성소견(Fig. 4), CD34와 S-100에 음성소견을 보였다.

치료 및 경과: 이상의 임상증상 및 병리조직학적 소견을 종합하여, 다중심성 망상조직구 증식증으로 진단하고 기존 치료 약물의 증량 및 시클로스포린을 추가하여 프레드니솔론 2.5 mg, 메토타렉세이트 10 mg/week, hydroxychloroquin 200 mg, 비스테로이드소염제, 시클로스포린 100 mg을 투여하며 외래에서 추적 관찰하였고 치료중 백혈구감소 진행하여 시클로스포린을 중단하고 아자티오프린 75 mg으로 변경하여 추적 관찰 중이다.

고 찰

다중심성 망상조직구 증식증은 1954년 Goltz와 Laymon¹에 의해 처음 보고된 질환으로 다수의 피부결절과 다발성 관절염이 연관된 질환이다. 외국 문헌상 200예 정도가 보고된 바 있으며 국내에서는 김⁵ 등, 강⁶ 등과 권⁷ 등에 의해 보고된 3예가 있으나 드문 질환으로 발생률과 유병률에 대해 아직 정확히 알려진 바가 없다. 인종적으로 백인에게 더 호발하는 것으로 알려져 있으며, 남녀 성비는 1:3으로 여자에서 더 많이 나타나고 40-50대의 중년에서 호발한다.⁸

임상적으로 피부병변의 발현과 함께 심각한 관절증과

여러 전신 장기의 침범을 보일 수 있다. 약 60%에서 본 질환의 첫 증상으로 관절증상이 먼저 나타나며 약 20%에서는 피부병변이 먼저 나타나고 나머지 20%에서는 관절증상과 피부 병변이 동시에 나타난다.⁴ 병변은 안면부와 손, 특히 조갑주위에 나타나며, 그 외에도 사지의 관절부위와 몸통에도 나타날 수 있다.⁹ 약 80%의 환자에서 관절증상이 나타나는데 손가락뼈사이관절을 대칭적으로 침범하며, 이외에도 무릎관절, 견관절, 손관절, 발목관절, 팔꿈치, 엉덩이, 발관절과 척추관절에서 나타난다.¹⁰ 관절염은 6-8년에 걸쳐 호전과 악화를 반복하다가 그 이후에는 진행을 하지 않으나 약 45%에서는 심한 관절 손상을 유발하여 관절의 변형과 단축을 유발할 수 있다.¹⁰

환자 중 15-27%에서는 악성 종양이 동반되는데, 기관지, 유방, 위와 자궁경부에서 잘 생기나 림프절과 림프조직, 악성 흑색종도 드물게 보고되고 있다.⁴ 보통은 본 질환이 악성 종양보다 선행하는 경우가 동시에 발생하거나 악성 종양이 선행하는 경우보다 많아, 이 질환이 발견된 경우에는 악성 종양의 동반 여부를 조사하는 것이 필요하다.¹¹ 이 외에도 자가면역질환들과의 연관이 있는데, 갑상선 질환의 동반이 가장 흔하고 기타 류마티스 관절염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 피부경화증, 그리고 일차성 담관성 간경화 등을 동반하기도 한다.³

병리조직학적 소견상 진피 전층에 걸쳐 조직구와 거대세포의 침윤이 보이는데, 이때 세포들은 호산성의 풍부한 세포질을 갖는 젓빛 유리 양상을 보이는 것이 특징적이다. 초기 병변에서는 단핵구성의 조직구와 함께 림프구, 형질세포, 호산구들이 많이 보이고, 좀 더 진행된 병변에서는 단핵구성의 조직구나 림프구의 수는 감소하는 반면 다핵거대세포들의 수가 증가하며 섬유조직이 그 주위를 둘러싸는 소견을 보인다.⁸ 면역조직화학 염색에서 PAS, CD68 양성 소견을 보이고, HAM56, Mac387, alpha 1-anti-trypsin, CD11b, CD11c, CD14 및 CD15 양성인 경우가 흔하다.⁴ 일반적으로 S-100 단백과 CD1a, CD34에 음성이다.⁴

아직까지 그 원인이 명확하게 밝혀져 있지 않지만, 조직의 손상과 염증 반응이 조직구의 활성화와 효소의 반응

을 촉진해서 육아종을 형성하기 때문에 발생하는 것으로 알려져 있다.⁹

본 질환과 감별해야 할 질환으로는 미란성 관절염이 있는 경우 류마티스 관절염, 건선 관절염, 라이터병, 통풍 등이 있으며, 피부 질환에 대해 피부근염, 황색종증, 피부 근육염, 나병종나병, 피부 사르코이드증, 연소성 황색육아종 등이 있다. 특히 임상적으로 류마티스성 관절염과 건선 관절염과 감별이 중요한데 이는 본 질환이 이들 질환보다 경과가 심하며 단절성 관절염(arthritis mutilans)의 발생 빈도가 높기 때문이다.¹² 류마티스 관절염은 근위지 관절을, 건선 관절염은 원위지 관절을 주로 침범하는데 비해 본 질환은 근위지 및 원위지 관절을 모두 잘 침범하며, 방사선 검사에서 류마티스 관절염과 달리 관절주위의 골감소증이 나타나지 않고 류마티스 관절염보다 관절강이 더 넓어진 양상을 보인다.¹⁰ 본 증례에서는 대칭적으로 다발성 관절염 증세가 먼저 발생하여 류마티스 관절염으로 진단하고 치료하였으나 호전 없이 양측 원위지의 변형이 심각하게 진행하며 양측 손등과 손가락에 피부 병변이 나타나서 본 질환을 의심하고 조직 검사를 시행하였다.

본 질환의 치료로는 증상에 따라 진통제 또는 비스테로이드소염제로 통증을 완화시킬 수 있으며 스테로이드, 메토트렉세이트, cyclophosphamide, 시클로스포린 등의 사용으로 증상의 호전을 보일 수 있고 최근에는 여러 저자들이 본 병의 병인 중 TNF-a가 중요한 역할을 한다는 가설과 함께 etanercept, infliximab이 효과가 있다는 보고가 있다.¹³

일반적으로 병의 경과를 예측하기 힘들며, 골관절 변형의 심각성 및 전신에 다발성의 침범이 있거나 악성 종양이 동반된 경우에는 예후가 불량하다. 본 증례 와 같이 피부 병변에 선행하여 관절염 증상이 발생하는 경우가 많아 병에 대해 정확히 인식하고 있어야 조직 검사를 시행하여 다른 관절염과 감별할 수 있을 것이다.¹⁰

참고문헌

1. Goltz RW, Laymon CW. Multicentric reticulohistiocytosis of the skin and synovia; reticulohistiocytoma or ganglioneuroma. *AMA Arch Dermatol Syphilol* 1954;69:717-31.
2. Nunnink JC, Krusinski PA, Yates JW. Multicentric reticulohistiocytosis and cancer: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1985;13:273-9.
3. Takahashi M, Mizutani H, nakamura Y, Shimizu M. A case of multicentric reticulohistiocytosis, systemic sclerosis, and Sjögren's syndrome. *J Dermatol* 1997;24:530-4.
4. Gelmetti C, Caputo R, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill 2008:1424-32.
5. Kim BS, Koh WS, Park JN, Choi HC, Kim BO, Choe HJ. Multicentric reticulohistiocytosis. *Korean J Dermatol* 1999;37:912-6.
6. Kang JH, Lee CW, Sung YK, Bae SC. A case of multicentric reticulohistiocytosis. *Korean J Dermatol* 2005;43:672-4.
7. Kwon OE, Song KH, Kim HS, Kim DC, Kim KH. A case of multicentric reticulohistiocytosis misdiagnosed as rheumatoid arthritis. *Korean J Dermatol* 2005;43:81-5.
8. Lever WF. *Reticulohistiocytosis in Histopathology of the skin*. 9th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2008:690-1.
9. Lambert CM, Nuki G. Multicentric reticulohistiocytosis with arthritis and cardiac infiltration: regression following treatment for underlying malignancy. *Ann Rheum Dis* 1992;51:815-7.
10. Barrow MV, Holubar K. Multicentric reticulohistiocytosis: A review of 33 patients. *Medicine* 1969;48:287-305.
11. Coupe MO, Whittaker SJ, Thatcher N. Multicentric reticulohistiocytosis. *Br J Dermatol* 1987;116:245-7.
12. Cash JM, Tyree J, Recht M. Severe multicentric reticulohistiocytosis: Disease stabilization achieved with methotrexate and hydroxychloroquine. *J Rheumatol* 1997;24:2250-3.
13. Matejicka C, Morgan GJ, Schlegelmilch JG. Multicentric reticulohistiocytosis treated successfully with an anti-tumor necrosis factor agent: comment on the article by Gorman et al. *Arthritis Rheum* 2003;48:864-6.