

이런 게 류마티스라구요?

2019.06.19 수요일

삼성창원병원 류마티스내과 황지원

증례 1

특이병력 없던 38세 남자가 오른쪽 발등과 왼손 엄지 손가락 통증을 주소로 내원하였다.

아픈 관절 주변으로 발적이 동반되었으며, 이와 비슷한 양상의 관절통은 10년 전에 시작되었다고 한다.

처음에는 손가락 관절에서 시작해서 서너 달에 한 번, 한 군데서 발생했으며 2-3일 후면 호전되곤 했다.

5년 전부터는 손목, 팔꿈치, 무릎, 어깨 등 돌아다니는 관절 부위가 많아졌고, 빈도도 잦아졌다.

증상은 과음 후 발생하는 경향이 있었으나, 항상 그런 것은 아니었고 에어탈을 먹으면 빠르게 좋아지던 것이 올해 들어서는 약을 먹어도 쉽게 호전되지 않았고 지속 기간이 길어져서 거의 매일 아프다고 한다.



증례 1

내원시 생체징후는 안정적이었고, 평소 건강검진에서 특이 소견은 없었다고 했다.

환자는 1개월 전과 3개월 전 발병 당시에 찍어두었던 오른쪽 팔꿈치와 왼쪽 무릎 사진을 보여주었다.



증례 1

상환에서 의심되는 감별 진단은?

- ① 통풍
- ② 가성통풍
- ③ 반응성관절염
- ④ 류마티스관절염
- ⑤ 재발성류마티즘

내원당시



1개월 전



3개월 전



재발성 급성관절염과 연관된 질환

Crystal arthropathies
Gout, calciumpyrophosphate deposition disease, hypdroxyapatite arthritis
Reactive arthritis
Arthritis associated with inflammatory bowel disease
Crohn's disease, ulcerative colitis
Palindromic rheumatism
Behcet's disease
Sarcoidosis
Relapsing polychondritis
Whipple's disease
Systemic autoinflammatory disorders
Familial Mediterranean fever
TRAPS syndrome
Hyper IgD syndrome
Hyperlipidemic arthropathy
Intermittent hydrathrosis

재발성류마티즘

Palindromic rheumatism (PR)

역 학

- 1944년 최초로 기술
 - 단관절 혹은 다관절을 침범하는 급성 관절염 또는 관절 주위염의 재발성 에피소드
- 원인 미상
- 남녀 비슷, 20-50대 사이 호발
- 유병률: 류마티스관절염보다 20배 정도 드물게 발생한다는 보고
 - 정확한 유병률을 파악하기 어려움

임상양상(1)

- 촉발 원인 없이 급작스럽게 발생하는 관절염/관절 주위 염증의 불규칙적인 재발성 발작
- 전형적으로 단관절을 침범하며 매우 극심한 통증을 동반
- 짧은 지속기간
 - 대부분 48시간 이내, 때로 수시간 만에 사라지기도
 - 늦어도 1주일 내로 완전히 사라짐
- 재발 간격
 - 매우 다양: 한 달 걸러 오는 경우 ~ 매일 발작
- 침범 관절
 - 모든 관절이 가능하나 중수지, 근수지, 손목관절에 잘 생김 > 무릎 > 어깨
 - 흉쇄관절, 고관절, 척추, 턱관절에는 거의 발생하지 않음

임상양상(II)

- 환자의 1/3에서 특징적 피부 발적을 보임
 - 특히 손목이나 손가락의 작은 관절 침범시 뚜렷함
- 발작시 관절 주위 연부조직 부종 및 간혹 피하결절 동반
 - 연부조직 부종 2-4cm 크기
 - 피하결절은 대개 콩알만한 크기
 - 무릎, 팔꿈치, 손, 손가락, 특히 엄지손가락 힘줄부위에 호발
- 드물게 전신증상이나 발열 동반되기도 함



© 2014 ePainAssist.com



임상양상(III)

- 혈액 검사상 염증 소견 외 특이 소견은 없음
 - 관절염 발생 당시 ESR, CRP 상승
- 류마티스인자
 - 흔히 양성: 보고마다 차이는 있으나 30-60%
 - 발작의 심각성, 류마티스관절염으로의 진행 가능성과 연관됨
- 항 CCP 항체
 - 약 반수에서 양성: 55-56%
 - 류마티스관절염으로의 진행 가능성과 연관됨
- 활액검사: 비특이적 염증 소견
- 활막조직검사
 - 류마티스관절염보다 경도의 활막 증식을 보이는 비특이적 염증 소견
 - 호산구 침착없이 다수의 호중구 침착이 있음

진 단

- The hallmark of PR is its clinical presentation!



- ✓ Recurrent inflammatory (migratory) flares in and around the joints
- ✓ Resolve spontaneously (without medication)
- ✓ Excruciatingly painful flares (like gout attack)
- ✓ Usually last only a few days (no more than a week)
- ✓ Otherwise free of symptoms

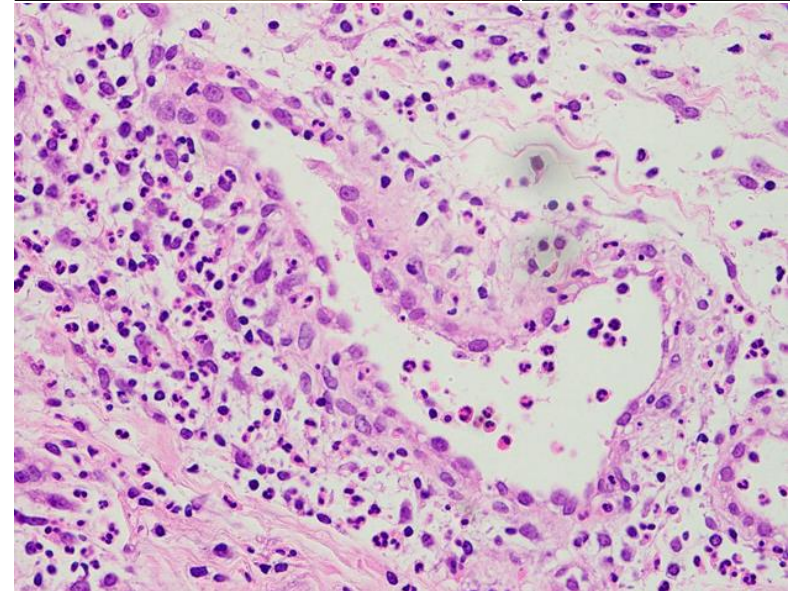
감별진단 (I)

임상양상	간헐수관절증
발생연령	20-50세
남녀비	1:1
연관성	여성에서 월경
발생관절	무릎 (거의 통증없음) 간혹 고관절, 발목, 팔꿈치
지속기간	3 - 5 일
재발간격	예측 가능
검사실 소견	ESR, CRP 정상
활액검사	< 5,000 cell/mm ³



감별진단 (II)

임상양상	호산구활막염
발생연령	20-50세
남녀비	1:1
연관성	알레르기, 아토피가족력
발생관절	무릎, 중족지관절
지속기간	1 - 2 주
재발간격	예측 불가능 (외상으로 촉발)
검사실 소견	ESR, CRP 정상 IgE 상승
활액검사	3,000-20,000 cell/mm ³ (40% 호산구)



감별진단 (III)

임상양상	RS3PE 증후군 (Remitting seronegative synovitis with pitting edema)
발생연령	> 60세
남녀비	남 > 녀
연관성	고령
발생관절	수지 및 족관절 간혹 무릎
지속기간	스테로이드: 급속한 반응 소염제: 2 - 3 개월
재발간격	거의 재발 없음
검사실 소견	ESR, CRP 상승
활액검사	> 2,000 cell/mm ³



경 과

- 3가지 패턴으로 진화함

- 1) 임상적 관해

- 2) 만성 관절염 없이 반복되는 재발성 발작

- 3) 만성 염증성 질환으로 진화

- ✓ 환자의 1/3 – 1/2에서 류마티스관절염(RA)으로 진행

- PR onset에서 RA 발병까지 잠복기: 수 주 ~ 10년 이상

- ✓ 루푸스, 척추관절염, 웨게너육아종증, 건선관절염, 베체트병, 전신경화증 등의 질환 스펙트럼이 보고됨

Populations of individuals at risk for the development of RA

'At-risk' population	Symptom complex	Identification of subjects	Autoantibody profile	Rate of progression to RA
First-degree relatives of RA probands	Mostly asymptomatic	Primary and secondary care	3% are anti-CCP and/or RF positive [15]	2.1% at 5 years (61% at 5 years in anti-CCP + subgroup) [15]
Seropositive arthralgia	Arthralgia	Primary and secondary care	All are anti-CCP and/or RF positive	35% at 12 months [16]
Anti-CCP positive with MSK symptoms	New non-specific MSK symptoms	Primary care	All are anti-CCP positive	42% at 12 months [14,17]
Clinically suspect arthralgia	Arthralgia suspected to develop into RA	Secondary care	28% are anti-CCP and/or RF positive [20]	11% at 12 months [20]
Palindromic rheumatism	Episodic joint and peri-articular flares that self-resolve	Secondary care	>50% are anti-CCP positive*	Variable, up to 67%*

Important clinical differences

Palindromic rheumatism	Rheumatoid arthritis
short self-remitting episodes	chronic arthritis : radiographic joint damage
acute marked tenderness and erythema : inflammation in the tendons and/or extra-capsular structures	persistent synovitis and tenosynovitis : rheumatoid synovitis
12.3% at least one mutated MEFV allele : ACPA-negative PR 22% of cases vs. ACPA-positive PR 5.3% of cases → None progresses to RA	

Imaging studies in PR

- Asymptomatic (non-flare) phase
 - Spanish PR cohort (54 patients): Mostly no US synovitis including ACPA-positive
J Rheumatol 2014;41:1650-1.
- Assessment during flare
 - 15 ACPA-positive PR patients
 - 4 underwent MRI: all had bone marrow edema and synovitis
Ann Rheum Dis 2012;71:625-6.
 - 84 Chinese patients with PR during flare
 - 30 (36%) GS synovitis, 65 (77%) PD signal
 - 54 (64%) extra-articular abnormalities without synovitis
 - Progression to RA over 3 years with synovitis vs. without (37.7% vs 3.7%, OR 15)
J Med Ultrasound 2009;28:1193-9.
J Med Ultrasound 2010;18:17-26.
- US and MRI findings in a UK cohort
 - 55% peri-articular inflammation and/or subcutaneous edema; 27% tenosynovitis and/or peri-tendinous ; only 18% PD synovitis
Ann Rheum Dis 2017;76.518

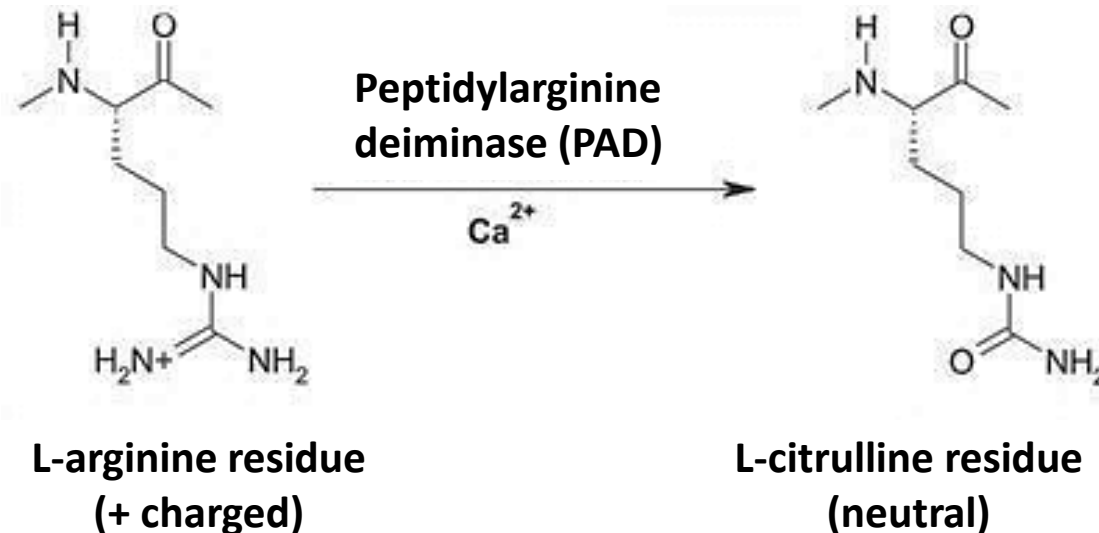
Progression to RA

- RF, ACPA
- Onset 당시 ESR 상승과 다관절 침범
- Homozygosity for shared epitope
- RF [OR 2.9] > wrist 침범 [OR 2.5] > PIP 침범 [OR 2.4] > 여성 [OR 2.2]

		Progressed to RA (n=6)	Not progressed to RA (n=16)
Anti-CCP positive		5 (83%)	11 (69%)
Disease duration (yrs), median (IQR)		2.6 (1.8-9.2)	3.1 (1.1-7.4)
Frequency of flares (per yr), median (IQR)		25 (12-50)	9 (5-23)
Flare Trigger identifiable?		0 (0%)	7 (44%)
	Mechanical	0 (0%)	4 (57%)
	Emotional Stress	0 (0%)	3 (43%)
Flare symptoms			
	Joint pain	6 (100%)	15 (94%)
	Joint swelling	5 (83%)	15 (94%)
	Skin colour change	6 (100%)	14 (88%)
Number of joints involved in the flare, median (IQR)		2 (1-5)	2 (1-4)
CRP (mg/L), median (IQR)		10.8 (6.0-31)	9.0 (2.2-41.3)

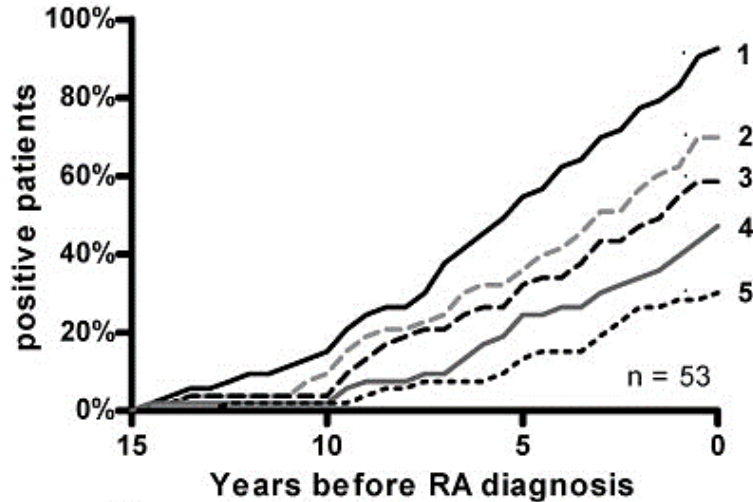
Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA)

- RA 진단에 RF 보다 높은 specificity를 보임
- RA 환자가 citrulline 포함하는 peptide/protein에 대한 항체를 가짐

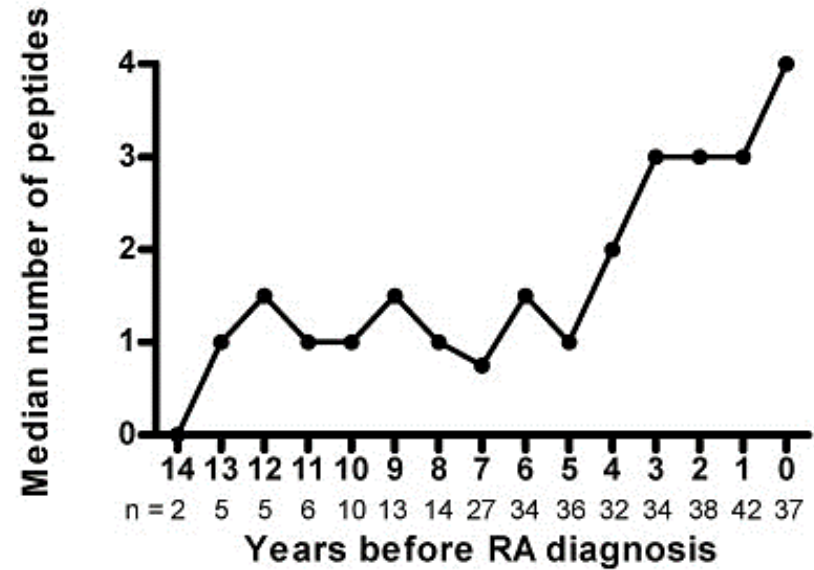


Reactivity to citrullinated peptides

- Epitope spreading over several years prior to RA onset



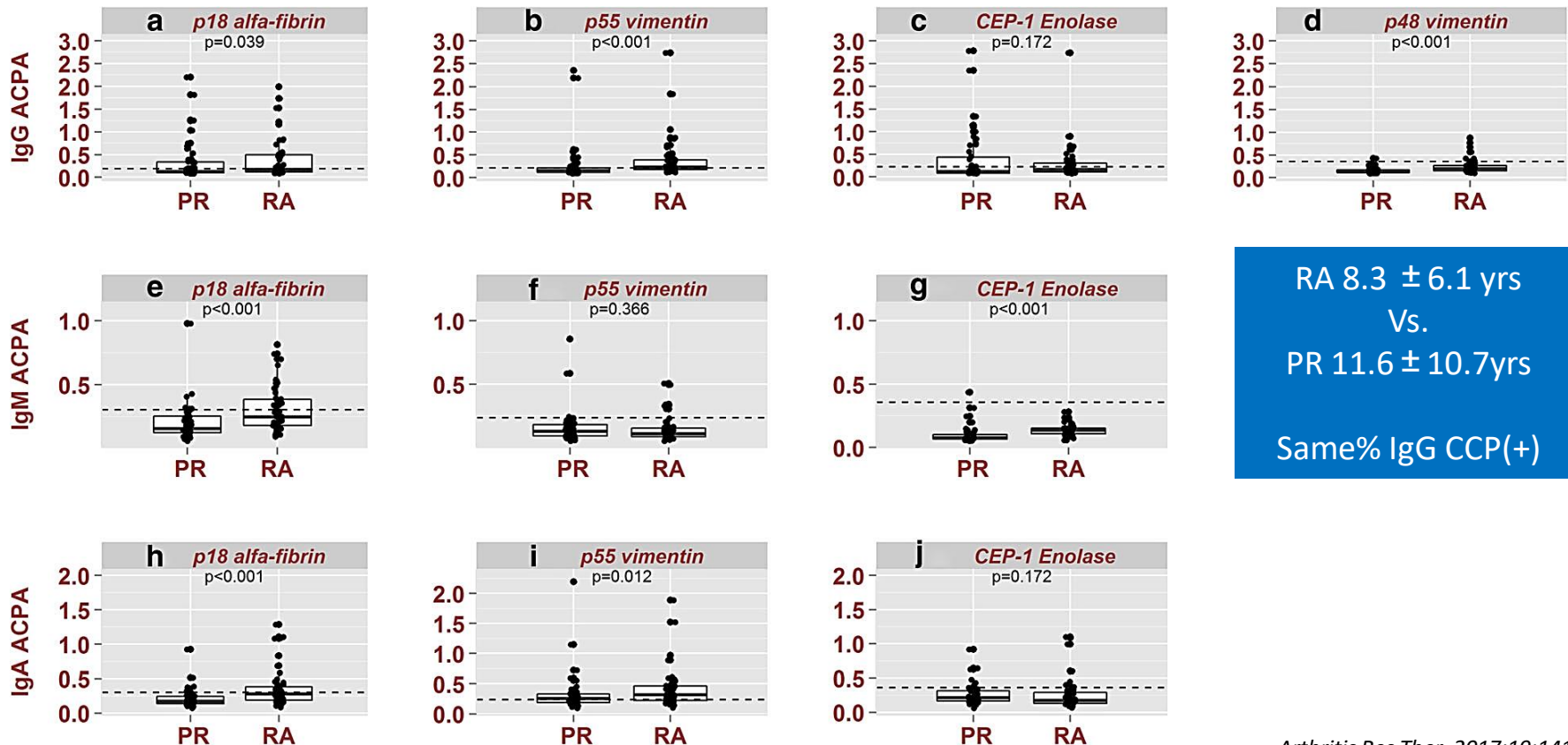
Cumulative % of RA patients having different numbers of citrullinated peptides



Median number of peptides recognized by RA patients over time

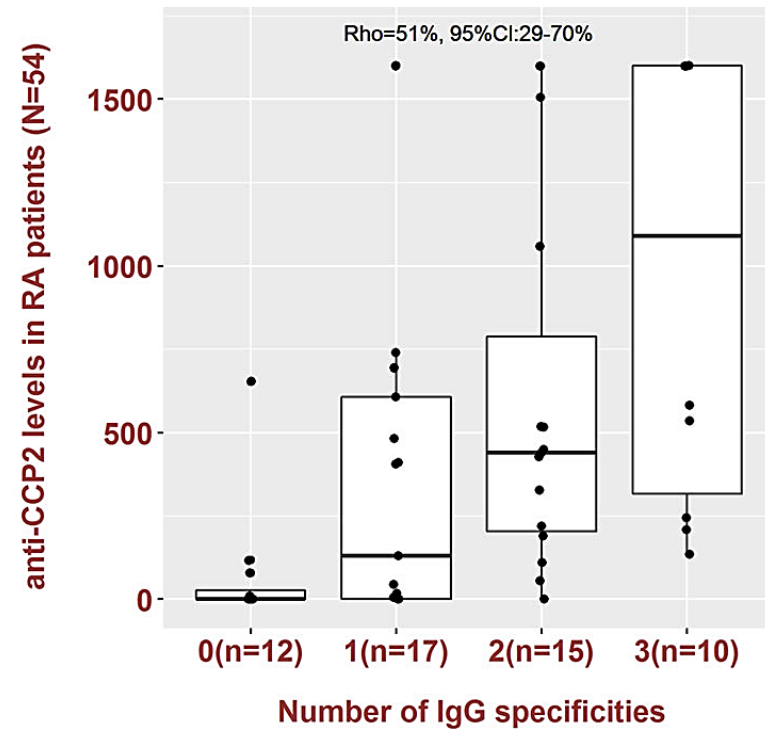
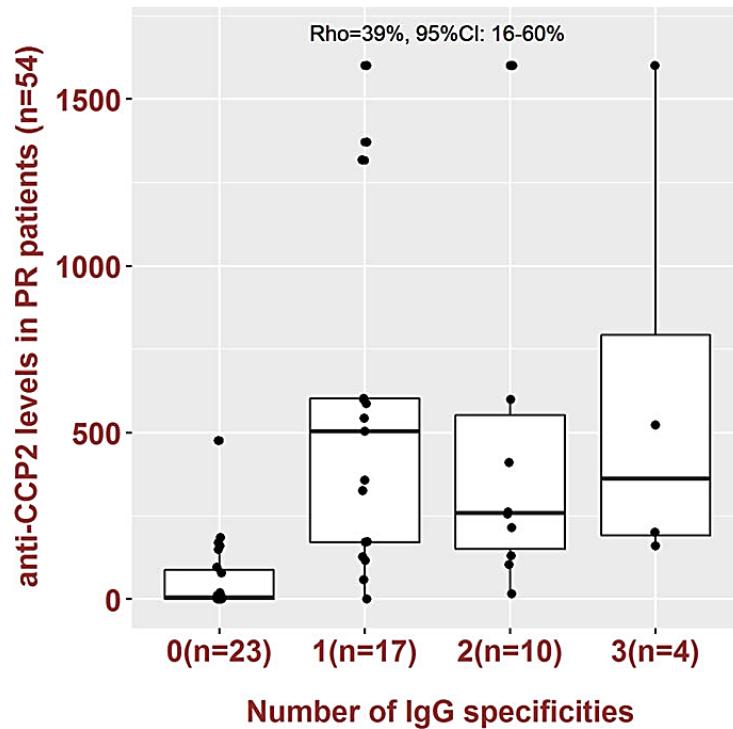
Different ACPA repertoire in PR patients (I)

- Significantly higher levels of ACPA fine specificities in RA patients, compared with PR patients

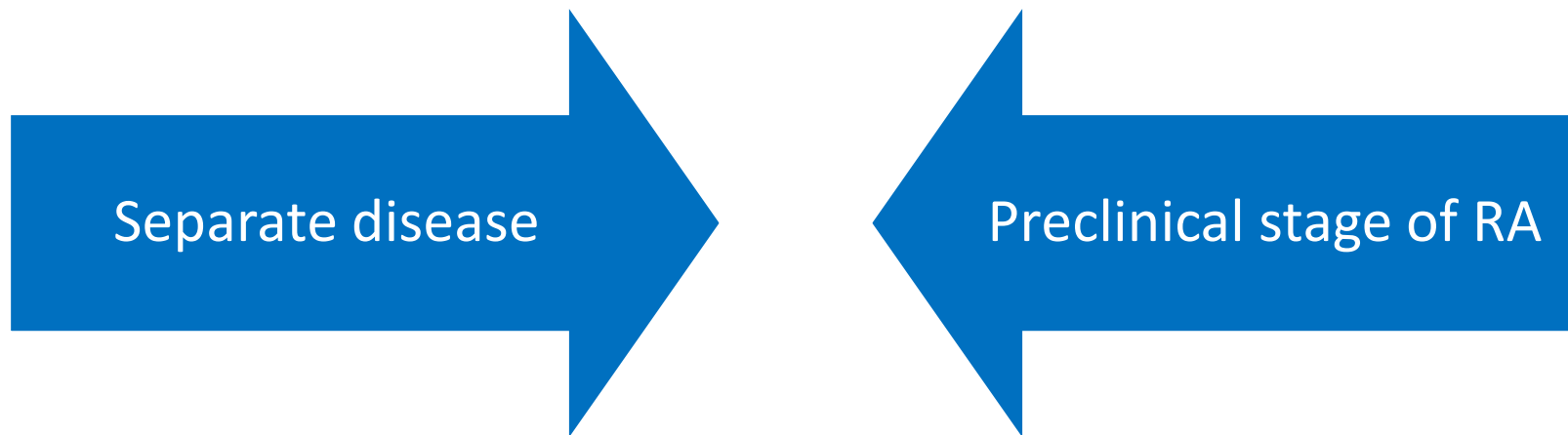


Different ACPA repertoire in PR patients (II)

- CCP2 antibody levels correlated with the number of citrullinated epitopes recognized by ACPA in RA, but to a lesser extent in PR



Palindromic rheumatism



증례 1

CBC 6900-13.9-215K	ESR 31 mm/h
Prot/alb 7.6/4.4	CRP 1.10 mg/dl
Uric acid 4.8	TG/TC/HDL/LDL 83/183/36/129
Fasting glucose 95	
Rheumatoid factor (-)	Anti-CCP Ab(-)
FANA(-)	TFT: wnl

상환에서 의심되는 감별 진단은?

- ① 통풍
- ② 가성통풍
- ③ 반응성관절염
- ④ 류마티스관절염
- ⑤ 재발성류마티즘

내원당시



1개월 전



3개월 전



증례 1

상환에서 사용할 적절한 약제는?

- ① PO Prednisolone 10mg daily
- ② IV Methylprednisolone 10mg daily
- ③ Indomethacin 25mg bid
- ④ Colchicine 0.6mg bid
- ⑤ MTX 10mg per week

내원당시



1개월 전



3개월 전



치 료

- 비스테로이드성 소염진통제: 급성 발작시 잘 반응함
- 항류마티스제재
 - 류마티스관절염과의 관련성을 염두하고 사용되어 왔음
 - Chloroquine
 - 80%에서 발작의 강도와 빈도가 줄었음
 - RA 로 진행 위험 낮추는 데는 기여 못했으나 (24% vs. 35%), median time 줄었음 (162개월 vs. 56개월)
 - Sulfasalazine: 효과적
 - Leflunomide, MTX : PR에서 보고 없음
- Colchicine (0.6mg bid): 상대적으로 좋은 반응 보였으나 anecdotal
- 식이 조절

증례 1

상환에서 사용할 적절한 약제는?

- ① PO Prednisolone 10mg daily
- ② IV Methylprednisolone 10mg daily
- ③ Indomethacin 25mg bid
- ④ Colchicine 0.6mg bid
- ⑤ MTX 10mg per week

내원당시



1달 전



3달 전



증례 2



77세 여자가 10일 전부터 양 어깨 통증과 윗팔 통증이 악화되면서 팔을 들어올리기 어렵다고 내원하였다.

1달 전부터 손이 붓고 전신 위약감이 있었다고 한다.

최근 3kg 체중 감소가 있었고, 고혈압 외 특이 기왕력은 없었다. 60pack-yr 흡연력이 있고 음주는 전혀 하지 않는다.

신체 검사상 뒷목과 양어깨, 상하지 근위부에 압통을 호소했으며, 양상완과 허벅지를 들어올리는 동작이 어려웠고, 양손발등에서 함요부종을 보였다.

37도대 미열 외 생체징후는 안정적이었다.

기본혈액검사상 CBC 9900-9.9-283K, ESR 115mm/h, CRP 13.1mg/dl 이고 간기능은 정상이었다.

증례 2



상환에서 의심되는 감별진단은?

- ① 회전근개파열
- ② 퇴행성척추질환 및 디스크이상
- ③ 악성종양
- ④ 근염
- ⑤ 류마티스관절염
- ⑥ 류마티스다발근통

류마티스다발근통

Polymyalgia rheumatica (PMR)

역학

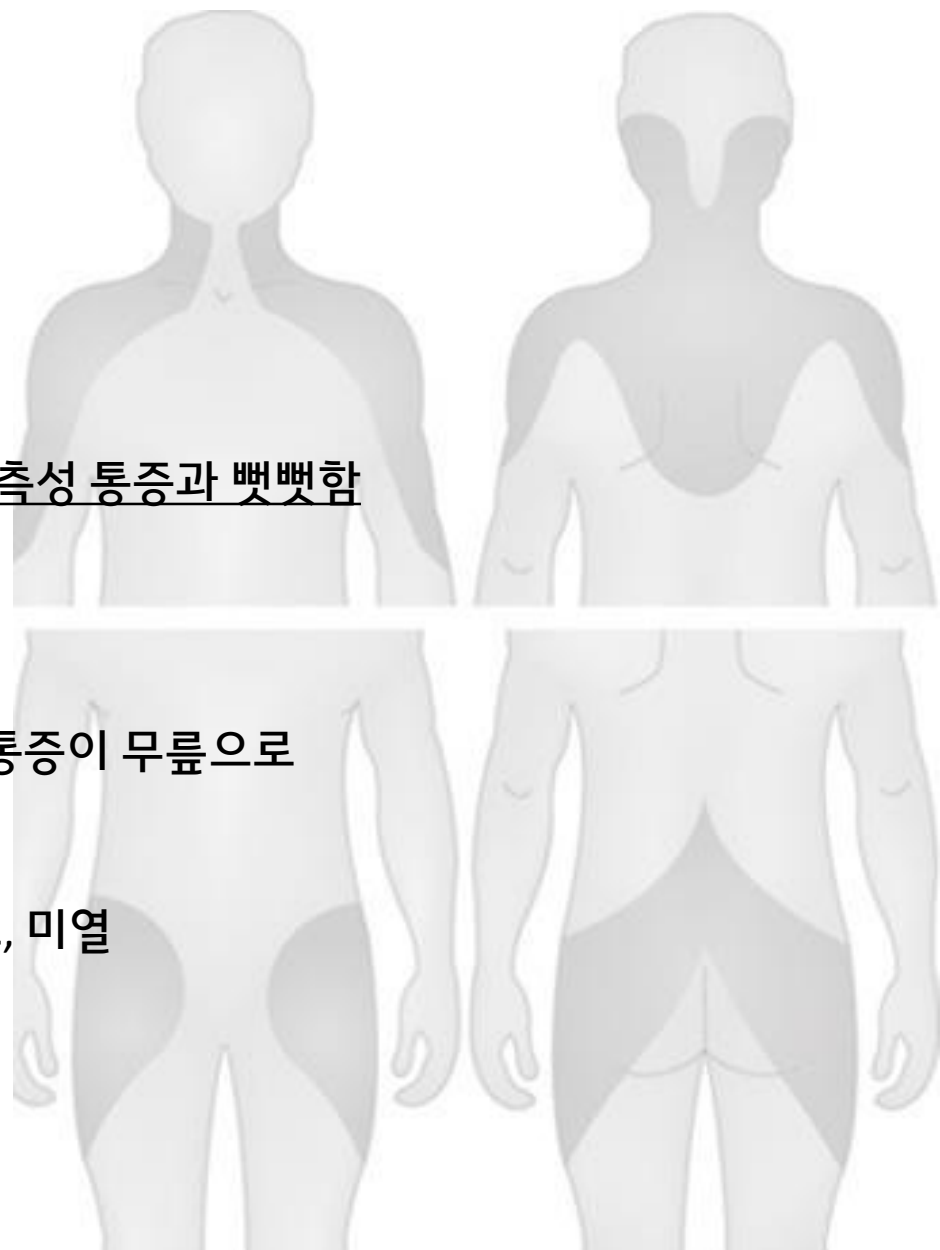
- 나이드는 사람에서 흔하고, 50세 미만에서 드뭄
- 인종
 - Northern European ancestry에서 가장 흔함
 - Middle Eastern, Asian, African, Hispanic descent에서 흔치 않음
- 성별: 2/3 가 여성
- 발병률: 남녀 모두 연령이 증가할수록 늘어남
 - 최고 발병률: 65세 이상, 특히 70-79세 사이에 peak
- 유병률: 북유럽, 특히 스칸디나비아에서 높음
 - 201 건 / 100,000 명 (미국), 910 건 / 100,000 명 (영국)

유전 환경적 요소

- HLA class I & II
 - 거대세포 동맥염(giant cell arteritis; GCA)의 감수성과 관련됨
 - 고령에서 흔한 혈관염은 종종 PMR 연관
- GCA 동반된 PMR 환자에서 HLA-DRB1*04 연관성
- Polymorphism in promoter region of IL-6: PMR 발병과 관련
- 감염
 - Mycoplasma pneumoniae, Parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae 피크일 때 PMR 역학도 함께 변화
 - Herpes zoster 감염과 거대세포동맥염 발병 간 중등도 연관성

임상 양상 (I)

- 발병 후 2주 이상 지속되는 증상
- 진단까지 대개 2-3개월 소요
- 갑작스럽게 시작되는 목, 어깨, 엉치의 양측성 통증과 뻣뻣함
 - 30분 이상 가는 조조강직
 - 휴식 후 뻣뻣함 악화
 - 방사통: 어깨통증이 팔꿈치로, 엉치통증이 무릎으로
- 40-50%에서 전신 증상 동반
 - 피로감, 불쾌감, 식욕부진, 체중 감소, 미열



임상 양상 (II)

신체 검진상

- 능동 및 수동 관절범위 감소
- 특히 어깨 들어올릴 때와 고관절 굽힐 때 통증과 뻣뻣함
 - 환자는 근위부 근력의 약화로 호소
- 25-50%에서 원위부 증상 동반
 - 손목, 무릎, 중수지관절 비미란성 관절염
 - 비대칭 가능
 - 발목, 발관절 침범 드뭄
 - 손발 함요부종 (RS3PE)
 - 손목터널증후군



임상 양상 (III)

- 검사실 소견상 특이 마커 없음
- 전형적으로 급성염증반응물질의 상승
 - $ESR \geq 30 - 40 \text{ mm/hr}$
 - $CRP \geq 0.6 \text{ mg/dL}$
 - ✓ 염증을 감지하고 질병활성도 모니터하는데 ESR 보다 특이적이고 민감
- 7-20% 환자에서는 초기 낮은 ESR 보이기도 함
 - 고열, 체중 감소, 빈혈 등 전신증상의 빈도가 낮은 비교적 젊은 연령 층

거대세포동맥염과의 관계

- Giant cell arteritis (GCA) = temporal arteritis
- Pure PMR
 - 4%에서 측두동맥조직검사에서 양성을 보임
 - 환자 1/3에서 PET상 무증상 대혈관 동맥염 소견
- PMR 진단 당시, 약 20% 환자에서 subclinical GCA를 가짐
- GCA 환자 반수에서 PMR 증상을 가짐
- ✓ 같은 질환 스펙트럼의 양극으로 여겨짐



병태생리 (I)

PMR과 GCA에서 공히

- Th1, Th17 cell
 - Circulating regulatory T cell 수 감소
 - Th17 cell/regulatory T cell ratio 변화(Th17 cell response 증가하는 방향으로)
- B cell
 - B cell 숫자, ESR, CRP와 혈청 B-cell activating factor (BAFF) 농도간 음의 상관성
 - 건강 대조군에 비해 circulating B cell 수 감소
 - 치료 후 B cell 숫자는 빠르게 회복

병태생리 (II)

PMR 에서

- Arthroscopy 상 어깨관절에 경도의 활막염
 - 주로 대식세포와 CD4 T 세포 침윤
 - PMR 임상상을 다 설명할 수 없음
- MRI, USG 상
 - 어깨: subacromial & subdeltoid bursitis, biceps tenosynovitis, glenohumeral joint synovitis
 - 고관절: peri-pelvic bursitis (trochanteric, iliopsoas, ischiogluteal)
 - 척추: lower cervical & lumbar spine interspinous bursitis --- 뒷목, 윗등 통증
- 조직액 내 Proinflammatory cytokines
 - IL-1 α , IL-1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1
 - Vastus lateralis, trapezius 근육에서 확인

진 단

- 비특이적 임상양상 때문에 다른 진단을 배제할 수 있을 때 진단 가능

감별진단

염증성 질환	비염증성질환
<u>노년 발병 류마티스관절염</u>	회전근개질환
척추관절염	유착관절낭염
혈관염	어깨의 퇴행성 관절 질환
거대세포동맥염	섬유근통
ANCA 연관 혈관염	내분비질환
염증성 근염	<u>갑상선질환</u>
피부근염	부갑상선 이상
다발근염	감염
결절성 관절염	바이러스 감염: parvovirus B19, HBV, HIV
통풍	세균성 감염: <u>심내막염</u> , <u>디스크 감염</u>
<u>칼슘피로인산염 침착</u>	마이코박테리아 감염: 결핵
<u>악성 종양</u>	기타: 파킨슨병, 우울증, 비타민D결핍, statin 근병증

감별진단을 위한 검사실 검사 (I)

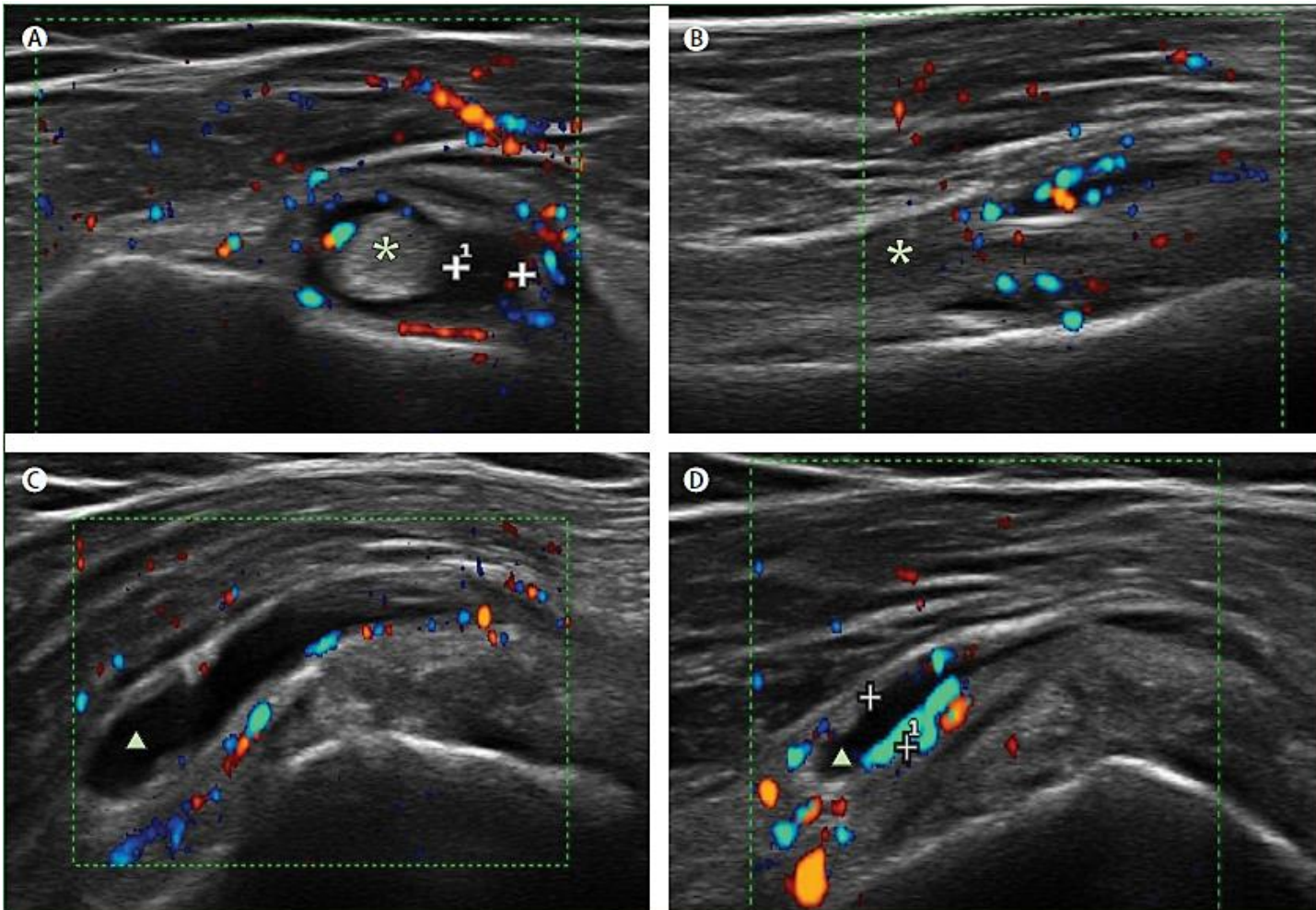
해당 질환	검사명
일반	전혈구검사 간기능검사 연령과 성별에 따른 암검진
갑상선질환	TSH
류마티스 관절염	Rheumatoid factor, anti-CCP X-ray of hands, shoulders, feet
자가면역결체조직질환 (루푸스, 혈관염)	ANA, ANCA
근염, 근병증	Creatine kinase (CK)
통풍	요산
가성통풍	칼슘, 인, chondrocalcinosis in X-ray
전립선암	PSA (남성)
다발골수종, 이상단백혈증	Protein electrophoresis

감별진단을 위한 영상 검사 및 시술 (II)

해당 질환	검사명
거대세포 동맥염 (GCA)	측두동맥초음파 측두동맥조직검사 양팔 혈압측정
류마티스다발근통 (PMR)	어깨와 둔부의 근골격초음파

- 초음파상 어깨의 양측성 윤활낭염 (bilateral bursitis)
 - 93% 민감도, 99% 특이도
 - 건강대조군에 비해 양성예측도 98%

어깨관절 초음파검사



ACR/EULAR

2012 provisional classification criteria

<i>Criteria</i>	<i>Points Without Ultrasonography (0-6)</i>	<i>Points With Ultrasonography† (0-8)</i>
Morning stiffness duration >45 min	2	2
Hip pain or limited range of movement	1	1
Absence of RF or ACPA	2	2
Absence of other joint involvement	1	1
≥1 shoulder with subdeltoid bursitis and/or biceps tenosynovitis and/or glenohumeral synovitis (either posterior or axillary) and ≥1 hip with synovitis and/or trochanteric bursitis	Not applicable	1
Both shoulders with subdeltoid bursitis, biceps tenosynovitis, or glenohumeral synovitis	Not applicable	1

✓ 적용요건

- 50세 이상, 새로 생긴 양측성 어깨 통증, 비정상 CRP/ESR, 유사상황 배제

✓ 초음파 없는 경우 4점 이상, 초음파 적용할 경우 5점 이상일 때 PMR로 분류

Performance of 2012 criteria

- Including US in the classification criteria scoring algorithm (score of ≥ 5)
 - Sensitivity 66%
 - Specificity 81% (vs. all comparison), 89% (vs. shoulder conditions), 70% (vs. RA)
 - Validation in prospective cohort
 - 133 treatment-naïve, ≥ 50 years, new-onset bilateral shoulder pain & APR $\uparrow$
 - At one year f/u: high sensitivity and low specificity (89.5% and 57.7%)
 - After US applying, even decreasing specificity (52%)
 - Validation in retrospective cohort
 - 54 recent-onset PMR: sensitivity 81.5% and 85.2% with and without US
 - 136 PMR vs. 149 non-PMR confirmed by 12-mo f/u
 - Performing US by expert, sensitivity 92.6% and specificity 81.5%
- ✓ Highlighting the need for greater US training in clinical practice

Unmet needs for differentiation

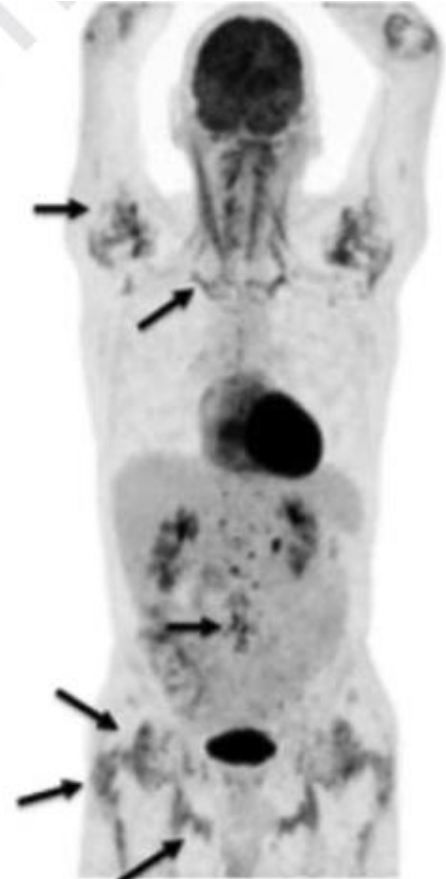
Degenerative joint disease



Elderly-onset RA



PMR



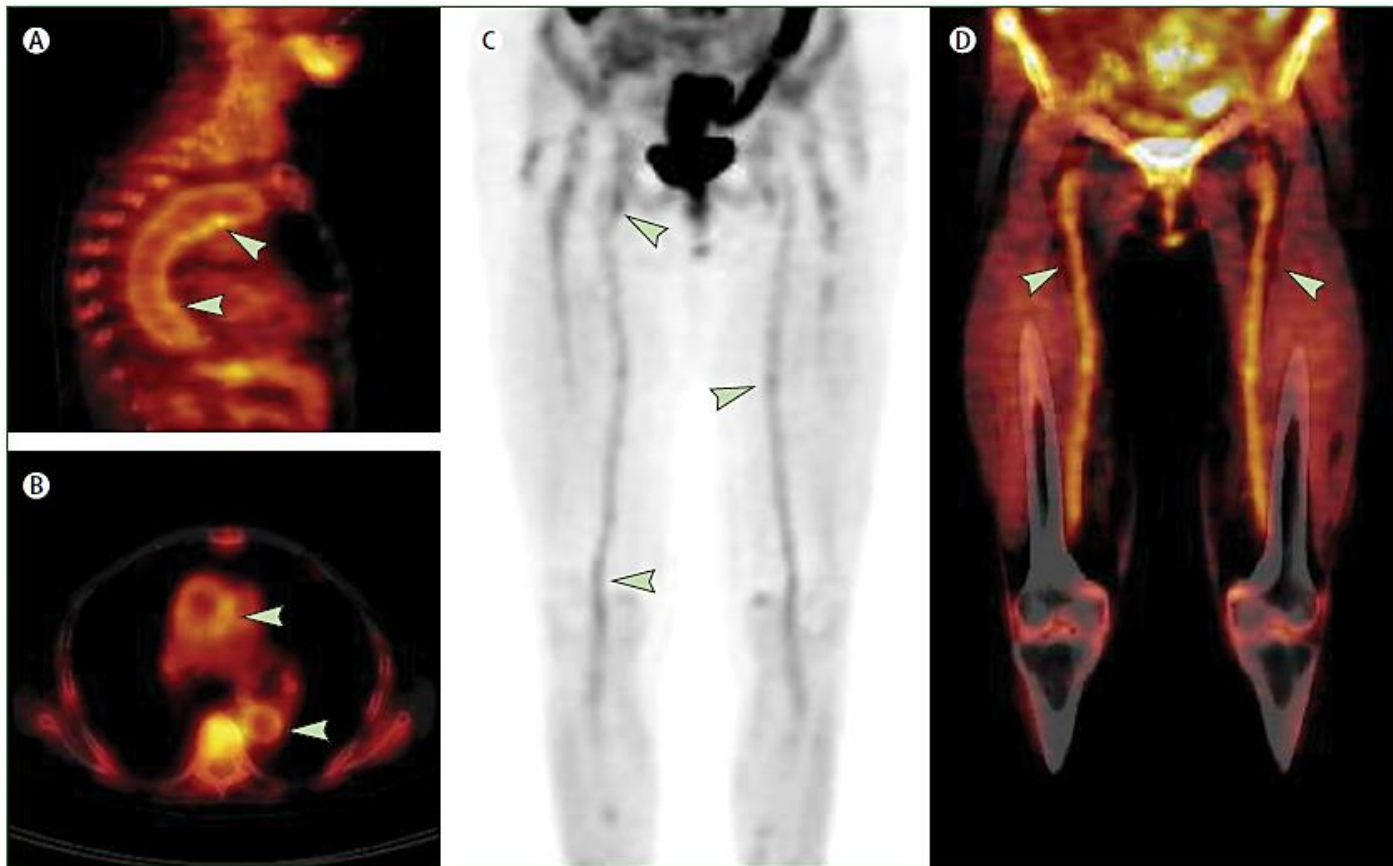
PET-CT (I)

- 75세 PMR 남환



PET-CT (II)

- 72세 PMR 여환



류마티스다발근통과 거대세포동맥염 임상양상 비교

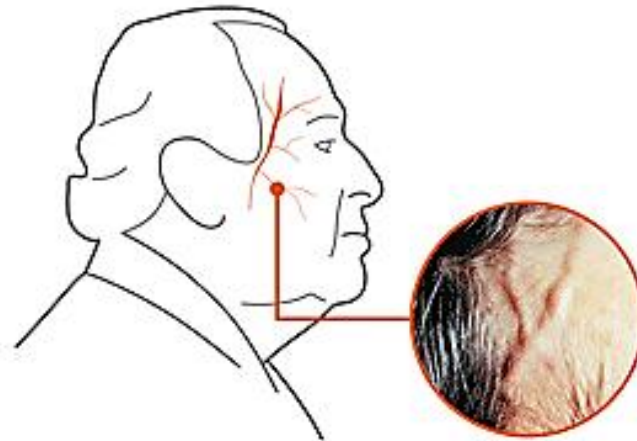
<i>Sign/Symptom</i>	<i>Polymyalgia Rheumatica</i>	<i>Cranial Giant Cell Arteritis</i>	<i>Large Vessel Giant Cell Arteritis</i>
Polymyalgia symptoms of shoulder and hip; neck stiffness	++	+	++
Elevated CRP/ESR	++	++	++
Peripheral arthritis/RS3PE syndrome	++	+	+
Wasting syndrome (fever, anorexia, weight loss, night sweats, depression)	++	++	++
Headache	-	++	-
Scalp tenderness	-	++	-
Arterial swelling/tenderness, bruits	-	+	+
Jaw claudication/tongue pain and claudication	-	++	-
Vision symptoms/complications	-	++	-
Painful dysphagia	-	++	-
Limb claudication, absent or asymmetrical pulses, asymmetrical blood pressure readings, Raynaud phenomenon	-	+	++
Aortic regurgitation	-	+	++

언제 류마티스전문의에게 의뢰해야 하는가?

- 대부분의 PMR은 1차 의료기관에서 성공적으로 치료 가능하나, 특이적인 질병마커가 없기 때문에 오진이 흔한 실정
- 비특이적 발현을 보이는 경우에는 전문의에게 의뢰를 권고함
 - 말초 관절염
 - PMR 증상이 모두 발현되기까지 2달 이상 소요된 경우
 - 어깨 침범이 없고 염증성 강직이 없는 경우
 - 전신 증상이 두드러진 경우
 - 정상 혹은 과도하게 높은 ESR or CRP
 - 60세 미만인 경우
 - GCA 징후를 보일 때

언제 측두동맥 조직검사를 고려하는가?

- GCA 증상이 없다면 subclinical GCA에 대해 고려할 필요 없음
- 단, PMR 환자에서 다음과 같은 증상을 보일 경우 고려
 - 새로 생긴 두통
 - 두피 압통
 - 측두동맥압통
 - 혀와 턱의 파행
 - 시력 장애
 - 팔다리 파행



증례 2

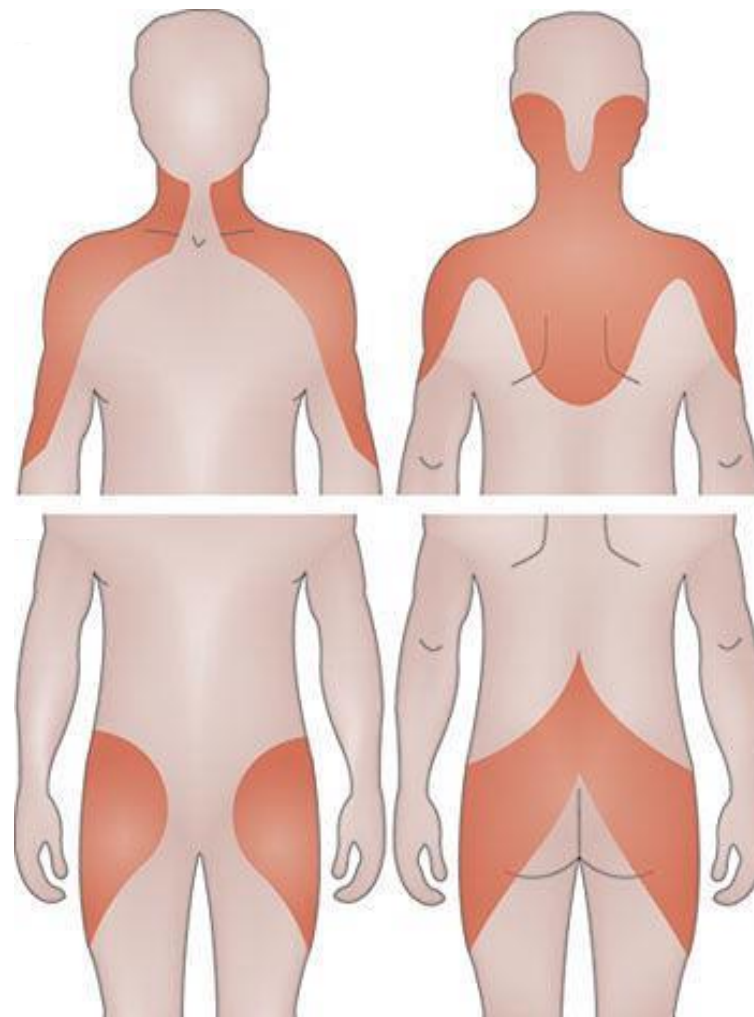
추가 검사상

Ca 8.6 [8.2 – 10.8]	P 3.7 [2.5 – 4.5]	Uric acid 5.1 [4.0 – 7.0]
A/G ratio 0.65	PEP: non-specific	TSH 2.8 [0.2 – 4.0]
RF 14.3 [0 – 14.0]	Anti-CCP(–)	UA: protein(–) blood(–)
Tumor marker		
CEA 2.0 [0 – 5.0]	AFP 2.2 [0 – 10]	CA 72-4 0.7 [0 – 6.8]
CA19-9 27.1 [0 – 37]	CA125 30.0 [0 – 35]	
Endoscopy	Chest CT	Abdomen-pelvis CT
1. Multiple BGU (H1) 2. DU (S2) CLO test(+)	1. Mild bronchiectasis 2. Suspicious for centrilobular emphysema 3. Multiple small calcified or uncalcified nodules, favor benign	1. Small hepatic cyst in S2 2. Otherwise normal
C-spine MRI	Disc degeneration with posterior osteophyte and mild central spinal canal stenosis in C3-4, 4-5, 5-6, 6-7	
L-spine MRI	Mild degenerative spondylolithesis in L4-5 Disc bulging & degeneration in L2-3, L5-S1	

증례 2

상환에서 의심되는 감별진단은?

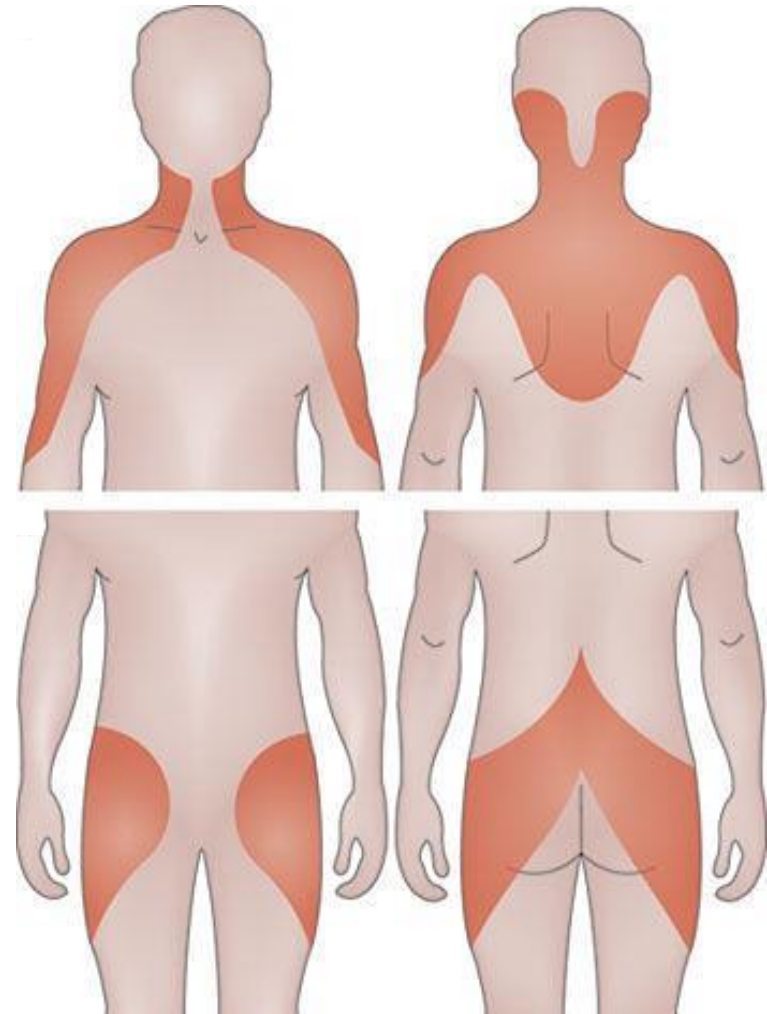
- ① 회전근개파열
- ② 퇴행성척추질환 및 디스크이상
- ③ 악성종양
- ④ 근염
- ⑤ 류마티스관절염
- ⑥ 류마티스다발근통



증례 2

상환에서 치료는?

- ① Celecoxib 200mg bid
- ② Tramadol 1T tid
- ③ PO Prednisolone 5mg daily
- ④ PO Prednisolone 20mg daily
- ⑤ IV Methylprednisolone 50mg
- ⑥ MTX 10mg per week



치 료

- 경구 스테로이드가 전형적인 치료제임
- 케이스별로 추가적인 면역억제제를 고려할 수 있음
- 스테로이드에 빠른 반응 (대개 수일 내)을 보이는 것이 진단에 도움이 될 수 있으나 진단적으로 스테로이드를 사용하지는 않음
- 환자의 1/3에서는 4주까지도 incomplete response 보일 수 있음
- GCA 치료에서 스테로이드는 즉각적으로 사용해야 함과 달리, isolated PMR에서는 치료 시작 전 full diagnostic work-up 하도록 권고

2015 유럽/미국류마티스학회 류마티스다발근통 치료권고안

Patient fulfilling PMR case definition (primary or secondary care)

1. Assess comorbidities†, other relevant medications, and other risk factors for steroid-related side effects‡
2. Assess possible risk factors for relapse/prolonged therapy§
3. Consider specialist referral (experience or risk for side effects, relapse or prolonged therapy, and/or atypical presentation)
4. Document minimal clinical and laboratory data set

Start oral prednisone equivalent
12.5–25 mg/day||

Consider MTX if at high risk for side effects,
relapse, and/or prolonged therapy¶

Clinical Improvement
at 2–4 wk? **

Yes

Gradual tapering of
glucocorticoids††

Remission‡‡

No

Confirmation of PMR

No

Diagnosis
in question

Relapse‡‡

No

Yes

Taper prednisone
until discontinuation¶¶

Increase steroid dose§§

Yes

Reassess

치료전 고려사항 (I)

- 동반질환
 - 스테로이드와 연관된 부작용의 위험을 높이는가와 관련하여
 - 고혈압
 - 당뇨, 내당능장애
 - 심혈관계질환
 - 고지혈증
 - 소화성궤양
 - 골다공증 (특히 최근 골절력)
 - 백내장 또는 녹내장의 위험인자
 - 만성 혹은 재발성 감염
 - 비스테로이드성 진통제 병행
 - (여성)

치료전 고려사항 (II)

- 진단 당시, 재발 위험 혹은 지연 치료 위험 인자
 - 여성
 - ESR > 40mm/hr (첫 1시간)
 - 말초 관절염
- Initial dose: 12.5 – 25mg prednisolone
 - 위험이 높은 경우, 보다 고용량으로 시작
 - 위험이 낮은 경우, 보다 낮은 용량으로 시작

치료 약제

GCs (prednisone equivalent)

Oral	First-line treatment for all patients with polymyalgia rheumatica	Initial daily dose: 12.5-25 mg; taper to 10 mg daily after 4-8 wk, then reduce daily dose by 1 mg every 4 wk until discontinuation. Relapse: Increase to prerelapse dose	Cushingoid appearance, weight gain, osteoporosis, hypertension, cardiovascular disease, hyperglycemia and diabetes mellitus, infections, skin atrophy, cataracts	Blood pressure at each visit, polyuria, polydipsia, edema, shortness of breath, vision changes, weight gain, urinalysis for glucose levels yearly, regular osteoporosis screening including dual-energy x-ray absorptiometry and bone density measurement
Intramuscular MP	Individualized alternative to oral GCs or when a low cumulative GC dose is desired	Initial dose 120 mg every 3 wk; taper from wk 12: 100 mg at wk 12, then injections at monthly intervals with dose reduced by 20 mg every 12 wk until wk 48; then, dose reduction by 20 mg every 16 wk until discontinuation	Same as for oral GCs	Same as for oral GCs

Immunosuppressive agents

MTX	Individualized first-choice immunosuppressive agent, concomitant with GCs: Early: Risk for relapse and/or GC-related adverse events Follow-up: Relapse, insufficient response to GCs, GC-related adverse events	7.5-10 mg/wk; taper after GC discontinuation	Dizziness, nausea, vomiting, diarrhea, loss of appetite, temporary hair loss, elevated liver enzymes, low leukocyte count, predisposition to infection, teratogenicity, mouth sores	Baseline: Complete blood count, measurement of aminotransferase and serum creatinine levels. Screening for hepatitis B/C in patients at higher risk for these infections Follow-up: Regular testing for complete blood count, measurement of aminotransferase and serum creatinine levels: 0-3 mo: Every 2-4 wk 3-6 mo: Every 8-12 wk >6 mo: Every 12 wk
Tocilizumab	For patients in whom MTX is unavailable or toxic, immuno-suppressive agent needed	8 mg/kg of body weight IV at 0, 2, and 4 wk, then every 4 wk, or 162 mg SQ weekly	Infections (particularly respiratory tract and urinary), local injection site reactions, increment of blood lipids, rarely diverticulitis	Baseline: Complete blood count, measurement of aminotransferase and serum creatinine levels, lipids. Exclusion of active or latent infection including screening for hepatitis B/C and tuberculosis (following national guidelines) Follow-up: Clinical exclusion of infections, regular testing for complete blood count, liver aminotransferase levels, serum creatinine: 0-3 mo: Every 4 wk; lipids 4 wk after treatment start >3 mo: Every 8-12 wk
Azathioprine	For patients in whom MTX is unavailable or toxic, immuno-suppressive agent needed	150 mg/d	Nausea, vomiting, diarrhea, low leukocyte count, anemia, predisposition to infection, rarely pancreatitis	Same as for MTX
Leflunomide	For patients in whom MTX is unavailable or toxic, immuno-suppressive agent needed	10-20 mg/d	Same as for MTX, hypertension	Same as for MTX

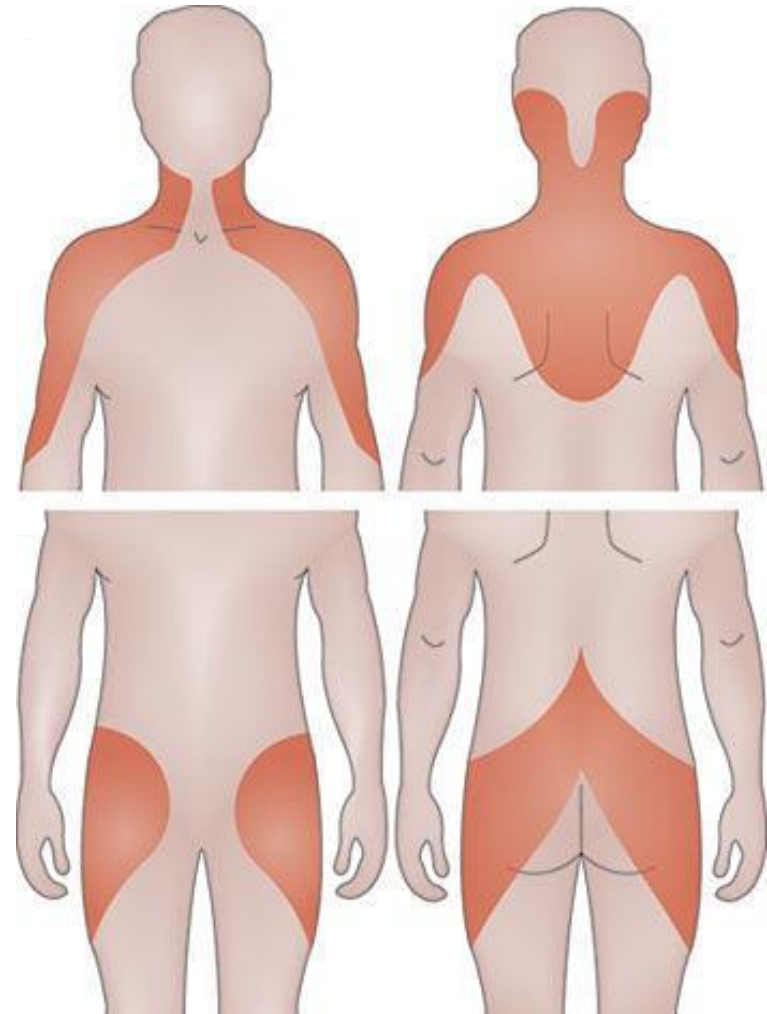
언제 면역억제제를 고려해야 하는가?

- MTX
 - 일찍 시작할 것을 권고함
 - 특히 재발 고위험군, 스테로이드 연관 부작용 위험이 높은 군
 - Follow-up 중이라도 재발한 환자에서 시작할 수 있음
 - 7.5 – 10mg/week
 - 류마티스관절염과 다른 류마티스질환에서 통상 쓰는 용량보다 낮음 (up to 25mg/week)
- Azathioprine , Leflunomide
 - Steroid sparing 효과 보였으나
 - 독성이나 효과 없는 등 MTX를 사용할 수 없는 경우에 고려하도록 함
- Tocilizumab
 - Placebo controlled trial 없어서 approval 안됨. 2차 약제로만 고려할 것

증례 2

상환에서 치료는?

- ① Celecoxib 200mg bid
- ② Tramadol 1T tid
- ③ PO Prednisolone 5mg daily
- ④ **PO Prednisolone 20mg daily**
- ⑤ IV Methylprednisolone 50mg
- ⑥ MTX 10mg per week



어떻게 모니터 할 것인가? (I)

- 질병활성도에 상응하는 임상양상과 검사실 소견 및 스테로이드 부작용에 대해 면밀히 모니터 해야 함
- 권장 모니터 간격
 - 치료 시작 후 2-4개월 간 4-8주마다 → 이후 발병 1년간 4-12주마다 → 발병 2년째 8-12주 간격
- 재발시 대개 ESR or CRP 상승 동반
 - 이 때 특징적 PMR 증상이 없다면 치료를 바꿀 필요는 없음
 - 급격한 ESR or CRP 상승은 다른 진단을 먼저 고려할 필요가 있음
 - ESR or CRP 상승 없는 PMR 재발도 환자의 1/4 에서 보임
- 관해: 염증 마커가 정상이면서 통증과 강직이 없는 상태

어떻게 모니터 할 것인가? (II)

- 스테로이드 부작용 관련
 - 심혈관계 이벤트와 위험, 감염, 위장관계 및 정신건강 장애, 피부 위축, 당뇨, 백내장, 골다공증
- 모든 환자에서 처음부터 칼슘, 비타민 D 공급 병행
- 녹내장이나 안고혈압이 있는 경우 혹은 녹내장 위험인자가 있는 경우, 안과전문의에게 보일 것

예 후

- 대부분의 환자는 적어도 1년 이상 치료를 요함
 - 50%에서 incomplete response 혹은 반복적인 재발을 보임
 - 일부 환자에서 평생 저용량 스테로이드가 요구되기도 함
- GCA 동반이 없는 한 허혈성 합병증은 발생하지 않으므로, PMR로 인한 영구적 손상의 위험은 낮음

증례 2

치료 전 BMD 시행: Femur neck -1.0/L1 -1.7

내원 7일째 PO Pd 10mg bid 시작 + Ca/Vt.D 병행

HP eradication 시작

IDA 소견으로 Feroba 시작

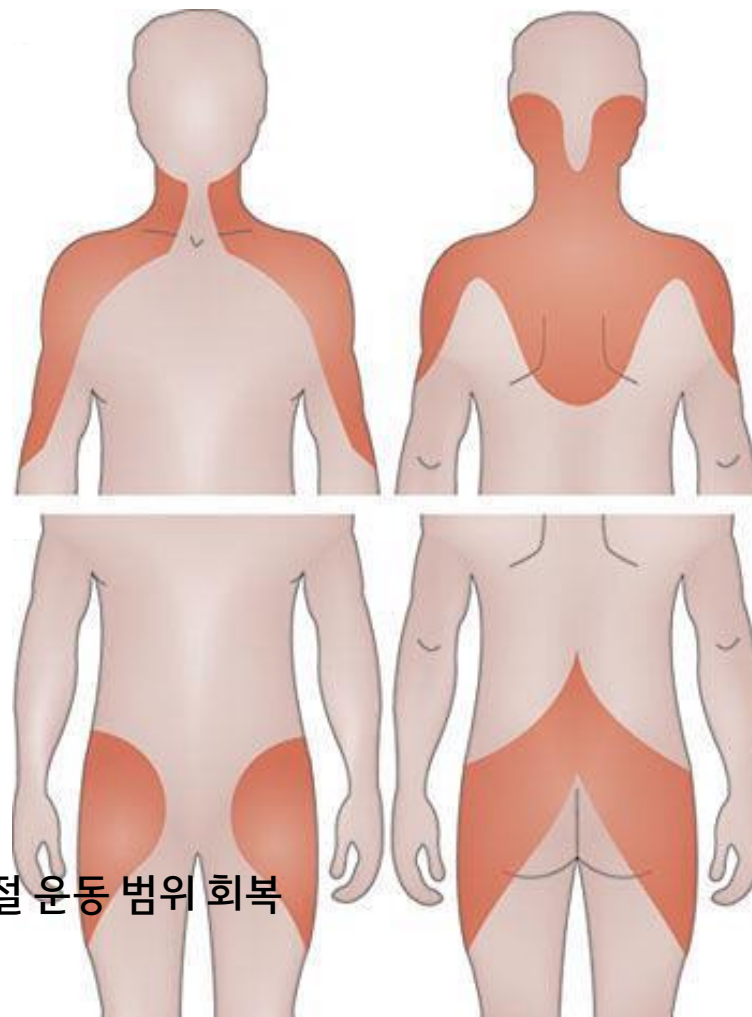
내원 11일째 MTX 3T + Folic acid 추가

PO Pd tapering 시작

치료 4주째 PO Pd 5mg bid 감량 + MTX 4T 증량

양어깨, 상하지 근위부 증상 소실, 어깨 관절과 고관절 운동 범위 회복

검사상 CBC 9100-11.7-230K, ESR 64, CRP 0.4



Bottom line

재발성류마티즘

- Palindromic rheumatism (PR)
- 20 – 50세 성인에서 불규칙적으로 재발하는 급성 관절 및 관절주위염
- 모든 관절 가능, 특히 상지 소관절
- 1/3-1/2에서 류마티스관절염으로 진행
- 소염제에 반응

류마티스다발근통

- Polymyalgia rheumatica (PMR)
- 50세 이상 성인에 발병하는 흔한, 만성, 전신성 류마티스성 염증 질환
- 주로 양어깨와 윗팔 근위부의 심한 통증과 강직을 호소
- 거대세포동맥염 (측두동맥염)과 흔히 병발
- 스테로이드에 빠른 반응

경청해주셔서 감사합니다