

간조직 검사에서 호산구성 혈관염 증명으로 진단된 churg-strauss 증후군 1예

김형상¹, 정형기¹, 김동현¹, 유지은¹, 김 영², 고영일¹전남대학교 의과대학 ¹알레르기내과학교실, ²병리학교실

A case of churg-strauss syndrome: evidence of eosinophilic vasculitis on liver biopsy

Hyoung Sang Kim¹, Hyung Ki Jeong¹, Dong-Hyun Kim¹, Jieun Yu¹, Young Kim², Young-Il Koh¹Departments of ¹Allergy, Asthma and Clinical Immunology and ²Pathology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: Churg-Strauss syndrome (CSS) is a rare disease characterized by pulmonary and systemic small vessel necrotizing vasculitis and peripheral blood eosinophilia occurring in asthmatics. Cases of CSS with hepatic involvement have been rarely reported. Here, we reported a case of CSS involving liver, in which liver biopsy revealed eosinophilic vasculitis.

Methods: A 75-year-old man complained of dyspnea and hemoptysis. He had severe blood eosinophilia (white blood cell 28,320/ μ L, eosinophils 79%). Computed tomography of chest and abdomen showed infiltrations in lungs and multifocal infiltrations in both hepatic lobes. Methacholine PC₂₀ was 2.89 mg/mL, which was in asthmatic range.

Results: Ultrasonography-guided liver biopsy was performed, showing eosinophilic vasculitis and portal granulomas. CSS can be diagnosed based on evidence of asthma, blood eosinophilia, pulmonary infiltration and vasculitis on biopsy.

Conclusion: Taken together, in a suspected case of CSS presenting as hepatic involvement, liver biopsy may be useful to demonstrate the presence of vasculitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:164-167)

Keywords: Churg-Strauss syndrome, Liver, Biopsy, Vasculitis

서론

Churg-Strauss 증후군(Churg-Strauss syndrome, CSS)은 연간 발생률이 인구 백만 명당 1-3예 정도로 매우 희귀한 질환이다.¹⁾ CSS 환자의 95% 이상에서 천식이 동반되어 있으며, 치료하지 않았을 경우에는 5년 생존율이 25% 정도로 예후가 매우 좋지 않다.²⁾

CSS는 1951년 Churg과 Strauss의 보고³⁾에 의해 처음으로 정의되었으며, 괴사성 혈관염, 조직과 주위 혈관에 호산구 침윤, 혈관 외의 육아종이 있을 때로 정의하였다. 1984년 Hammersmith 병원의 Lanham 등⁴⁾은 천식과 1,500/ μ L 이상의 말초 혈액 호산구 증가 소견을 보일 때, 폐 이외의 기관에서 두 개 이상의 전신적 혈관염 소견이 있다면 CSS로 진단이 가능하다고 하였다. 1990년 American

College of Rheumatology (ACR)에서는 천식, 10% 이상의 혈액 호산구 증가, 신경병증, 이동성 폐 침윤, 부비동 이상 소견, 혈관 주위의 호산구 침윤 등의 기준으로 CSS를 정의하였으며, 6가지 항목 중에서 4가지 이상을 만족하면 민감도 85%, 특이도 99.7%로 CSS를 진단할 수 있다고 하였다.⁵⁾

CSS는 전신 소혈관의 혈관염에 의해 내부 장기가 대부분 침범될 수 있는 질환으로, 드물게 간이 침범되는 증례도 보고되어 있다.⁶⁻⁹⁾ 그러나 간조직 검사의 병리학적 소견을 통해 CSS를 진단하여 보고한 증례는 거의 없다.⁶⁾ 저자들이 문헌을 고찰한 결과 국내에는 간조직 검사로 CSS를 진단한 증례 보고는 아직 없었다. 저자들은 CSS가 의심되는 환자에서 간조직 검사를 통하여 CSS를 확진 하였기에 이를 보고하고자 한다.

Correspondence to: Young-Il Koh

Department of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: +82-62-220-6580, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: yikoh@chonnam.ac.kr

Received: November 27, 2012 Revised: January 28, 2013 Accepted: January 28, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

증 례

환자: 박OO, 75세 남자

주소: 호흡곤란과 객혈

현병력: 내원 2주 전부터 호흡곤란과 객혈이 발생하여 타 병원에 내원하였고, 당시 시행한 혈액 검사에서 호산구 증가(백혈구 28,320/ μ L, 호산구 79% [22,370/ μ L])와 단순 흉부 방사선 사진에서 다발성 폐 침윤 소견이 관찰되어 본원으로 전원되었다.

과거력: 5년 전 진단받은 당뇨와 고혈압으로 타 병원에서 약물 복용 중(aspirin 100 mg, telmisaltan/amlodipine 80/5 mg, glimepiride 2 mg)이었으며, 최근 약물 종류의 변화는 없었다. 천식, 비염, 아토피피부염 기왕력은 없었다. 가끔 소고기를 날로 섭취한 적이 있었다.

가족력: 알레르기질환에 대한 가족력은 없었다.

활력 징후: 혈압 160/100 mmHg, 맥박 수 82회/min, 호흡 수 20 회/min, 체온 36.0°C이었다.

신체 검사: 타 병원에서 보내온 소견서에는 천명음이 들린다고 하였으나, 본원 내원 당시 천명음은 청진되지 않았고, 우측 두 번째 늑간에서 수축기 잡음이 청진되었다. 말초 부종이나 피부 발진 등은 없었고 신경학적 이상 소견도 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 혈액 검사에서 백혈구는 27,200/ μ L (호산구 75.4% [20,500/ μ L])로 호산구 증가를 보이고, 혈색소 10.6 g/dL, 혈소판 404,000/ μ L를 보였으며, 간기능 검사에서 aspartate aminotransferase 22 U/L, alanine aminotransferase 24 U/L, 직접빌리루빈 0.73 mg/dL로 정상이었고, 신기능 검사에서 blood urea nitrogen 13.8 mg/dL, creatinine 1.1 mg/dL, 요 검사에서는 단백뇨 2+ (100 mg/dL)를 보였다. 동맥혈가스분석에서 pH 7.4, PO₂ 120 mmHg, PCO₂ 34.8 mmHg, HCO₃ 21.8 mmol/L이었다. 혈청 총 immuno-

globulin (Ig) E는 4,140 IU/mL으로 증가되어 있었다. 항핵항체(antinuclear antibody)와 항중성구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic antibody)는 음성을 보였고, erythrocyte sedimentation rate은 44 mm/hr으로 증가되어 있었다.

말초혈액도말 검사에서 경도 빈혈과 함께 심한 호산구 증가증이 관찰되었다. 셀로판후층도말표본에서 기생충란에 대한 검사는 음성이고, 혈청에서 시행된 기생충-특이 IgG enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 검사에서 간흡충, 폐흡충, 낭미충, 스파르가눔에 대해서 모두 음성이었으나(Sunrise, Tecan Group Ltd., Männedorf, Switzerland), 개회충에 대한 항체 검사는(EVOLIS, Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA, USA) 양성이었다. 트립신 분해효소(trypsin)는 9.31 μ g/L으로 정상이었고(ImmunoCAP, PHARMACIA, Sweden), 호산구양이온단백(eosinophilic cationic protein)은 200 μ g/L으로 증가되어 있었다(ImmunoCap, Phadia AB, Uppsala, Sweden). Troponin-I은 0.07 ng/mL으로 정상이었고, Vit B12은 >1,476 pmol/L (정상범위, 156–672 pmol/L)로 증가되었으며, human immunodeficiency virus 검사는 음성이었다.

폐기능 및 기도과민성 검사: Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) 1.92 L (예측치 61.3%) FEV₁/forced expiratory volume 73%이었고, 기관지확장제 반응 검사에서는 150 mL (8.9%) 증가되어 천식의 기준을 만족하지 못했지만, 7일 후 시행된 메타콜린기관지유발 검사에서 PC₂₀가 2.89 mg/mL으로 기도과민성의 존재가 증명되어 천식으로 진단되었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 검사에서 양측 폐야에 음영이 증가되었고, 흉부 전산화 단층촬영에서 다수의 다발성 폐침윤(Fig. 1A)과 심장에 삼출액 소견(Fig. 1B)이 관찰되었다. 복부 전산화 단층촬영에서는 양쪽 간엽에 호산구 침윤으로 의심되는 다수의 결절이 관찰되었다(Fig. 2). 부비동 컴퓨터 단층촬영에서는 부비동염 소

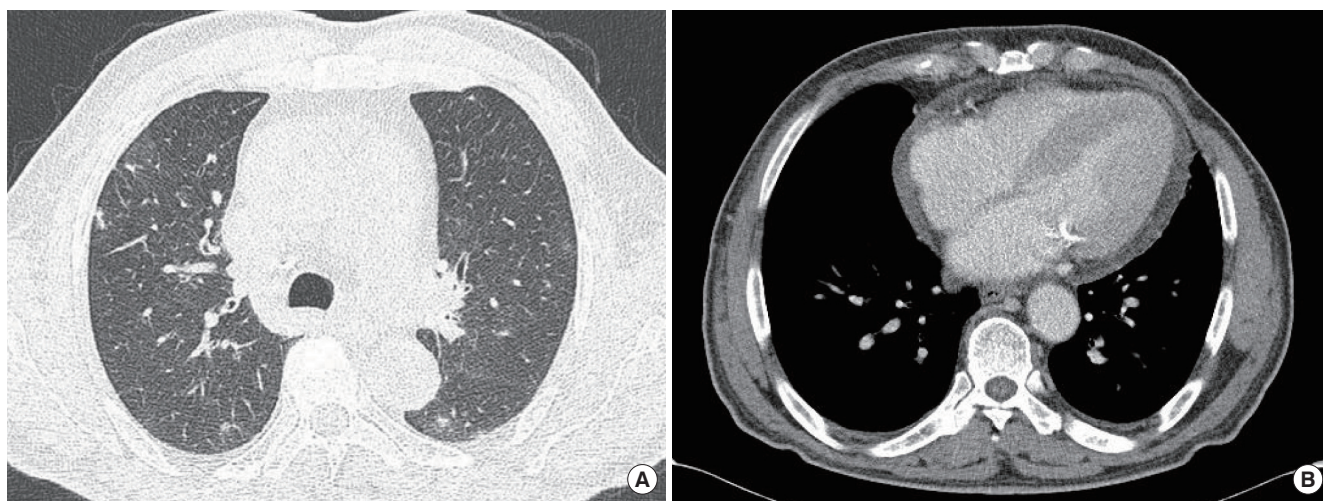


Fig. 1. Chest computed tomography shows multiple small nodules with surrounding ground grass opacities (A) and pericardial effusion (B).

견은 관찰되지 않았다.

심초음파 소견: 심초음파에서 우심실 전방으로 0.4 cm, 좌심실 후방으로 0.35 cm의 심낭 삼출액이 관찰되었고, 이외에도 좌심실 비대, 경증의 대동맥협착, 삼첨판역류, 폐동맥고혈압 등의 소견이 관찰되었다.

간조직 검사: 천식과 호산구 증가증으로 CSS를 의심하고 간침윤이 있는 부위에 대해서 초음파 유도하에 조직 검사를 시행하였다. 조직 검사에서 전반적인 호산구 침윤(Fig. 3A), 호산구성 혈관염(Fig. 3B), 문맥의 호산구 침윤 및 육아종 형성 등의 소견이 관찰되었다.

임상 경과: 개회충 특이 IgG ELISA에서 양성 소견을 보여 albendazol 1일 800 mg을 4일 동안 경험적으로 투여하였으며, CSS로 진단된 이후에는 심낭염 등의 불량 예후 인자의 존재가 관찰되어,

methylprednisolone 1일 62.5 mg을 8일 동안 정맥주사 하였고, 이후에는 1일 prednisolone 60 mg을 경구 투여하고, 동시에 경구 cyclophosphamide 1일 50 mg을 13일간 투여하였다. 입원 15일째 혈액 검사에서 백혈구 8,800/ μ L (호산구 6.2% [545/ μ L])으로 호산구 수가 감소되고, 특별한 이상 증상을 호소하지 않아 퇴원하였다. 이후 외래에서 7주 동안은 prednisolone을 점차적으로 감량하면서 cyclophosphamide를 1일 100 mg으로 증량하여 투여하였으며, 이후에는 cyclophosphamide는 중단하고 prednisolone만을 점차 감량하여, 현재 격일로 20 mg을 투여하면서 재발 없이 경과 관찰 중이다. 방사선 검사를 시행하여 폐와 간의 침윤 병변의 호전을 확인하고자 하였으나 환자의 경제적인 이유로 시행하지 못하였다. 천식에 대해서는 고용량 흡입스테로이드, 지속베타2항진제, 류코트리엔 수용체 길항제로 조절하였고, FEV₁은 2.57 L (예측치 88%)로 증가되었다.

고 찰

본 증례는 ACR에서 정한 CSS의 6가지 기준 중에서 천식의 존재, 10% 이상 혈액 호산구의 증가, 폐침윤, 간조직의 호산구성 혈관염 등의 4가지 소견이 증명되어 진단할 수 있었다. CSS는 일반적으로 3단계의 임상 경과를 거친다. 첫 번째는 비염, 부비동염, 천식 등이 나타나는 단계이고, 두 번째는 혈액 내의 호산구 증가와 호산구의 조직 침윤이 발생하는 단계이며, 세 번째는 혈관염이 발생하는 단계이다.⁴⁾ 그러나 모든 CSS 환자가 이러한 단계를 거쳐서 나타나는 것은 아니고, 천식 증상 없이 초기에 혈관염이 바로 발생하는 경우도 있으며, 이러한 경우는 진단이 늦어질 수 있어 예후가 좋지 않는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 증례의 환자는 내원 전 천식을 진단받거나 또는 증상을 경험한 적은 없었다. 본원 내원 전 타 병원에서 청진상

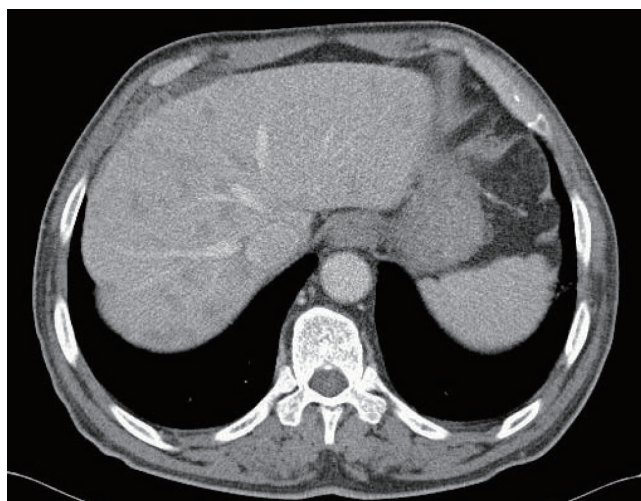


Fig. 2. Abdomen computed tomography shows multiple low attenuated lesions at both hepatic lobes.

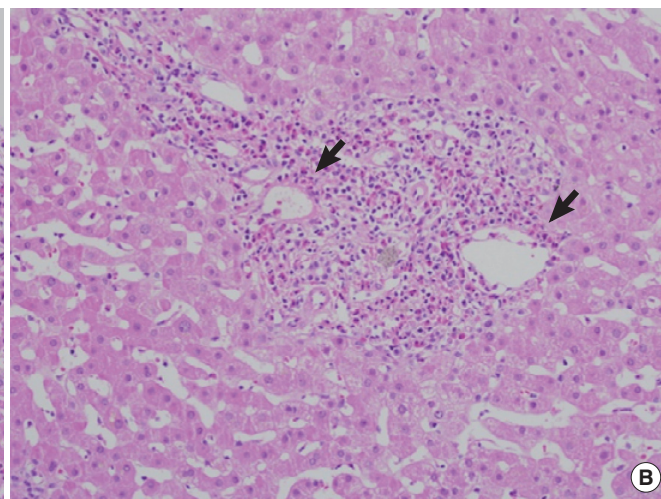
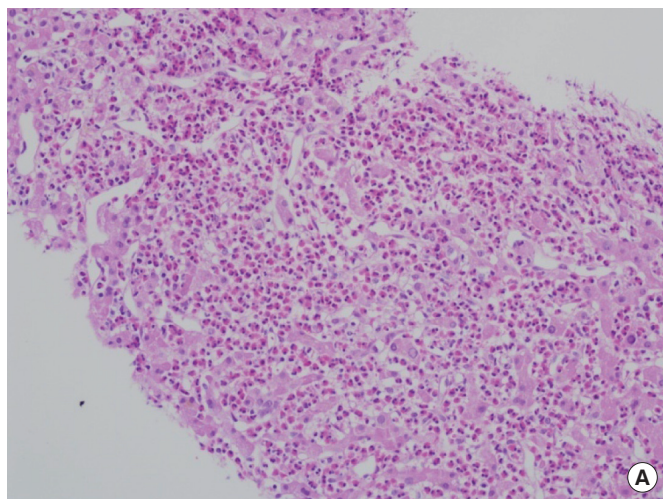


Fig. 3. Liver biopsy shows diffuse eosinophilic infiltration (A) and eosinophilic vasculitis (B, arrows) (H&E, ×200).

천명음이 청진되었고, 폐기능이 감소되어 있었으며, 메타콜린기관지 유발 검사에 양성을 보여 천식이 동반되어 있음을 진단할 수 있었다. 하지만 부비동 컴퓨터 단층촬영 확인 결과 비염 또는 부비동염은 동반되지 않았음을 알 수 있었다. 따라서 본 증례는 CSS의 3단계 중 첫 번째 단계에 해당되는 증상이 잘 나타나지 않은 상태로, 두 번째 및 세 번째 단계가 바로 발생한 경우로 생각할 수 있다.

본 증례에서는 CSS의 간침범이 확인되었다. CSS에서 간침범은 흔하지는 않지만 보고된 바가 있다. Harada 등⁶⁾은 발열과 간기능 이상으로 내원한 증례에서 간조직 검사를 통해 CSS로 진단하였다. Sironen 등⁷⁾은 충수염과 담낭염 증상으로 내원한 CSS증례에서 간 표면에 미세결절(micronodular)이 발생한 것을 보고하였고, Yuksel 등⁸⁾은 간기능 수치가 증가된 CSS에서 간조직 검사를 통해 활동성 간염 소견을 관찰한 증례를 보고하였다. Otani 등⁹⁾은 CSS의 혈관염에 의해서 간 병변으로 가는 소혈관의 협착이 발생하여 간경색(liver infarction)이 발생한 경우를 보고하였다. CSS의 조직학적 소견으로는 호산구 침윤과 괴사가 있고, 소혈관 및 혈관 주위에 호산구 혈관염, 거대 세포성 혈관염, 괴사성 육아종 등을 들 수 있다.¹⁰⁾ 증례에서는 복부 전산화 단층촬영에서 CSS의 간침범이 의심되어 조직 검사를 시행하였고, 간조직에서 호산구 침윤 및 호산구 혈관염, 문맥의 호산구 침윤 및 육아종 형성 등을 확인할 수 있었다. Sironen 등⁷⁾, Yuksel 등⁸⁾, Otani 등⁹⁾은 간조직에서 호산구 침윤 또는 혈관염 등의 소견을 직접 확인하지 못하였고, Harada 등⁶⁾은 간조직에서 간동맥의 유섬유소변성괴사(fibrinoid necrosis)와 함께 간문맥 주위의 호산구 침윤을 확인하여 본 증례와 비슷하게 CSS를 진단하였다. CSS는 주로 폐, 신장, 심장, 피부, 신경 등을 침범하기 때문에,¹²⁾ 조직학적 소견을 증명하기 위해서는 폐, 위장관, 피부, 말초신경 부위의 조직 검사 등이 주로 이용된다. 증례처럼 CSS가 의심되는 경우에 간침범의 소견이 있고 다른 부위의 조직 검사가 어렵다면, 초음파 유도하에 간조직 검사를 시행하여 특징적인 조직학적 소견을 증명함으로써 CSS를 진단할 수 있을 것이다.

본 증례는 심초음파에서 심낭 삼출액이 보이고 있어, 심낭염이 동반되어 있는 CSS 환자로 생각된다. CSS 환자의 약 50%에서 심장을 침범하고, 심장을 침범 시 불량한 예후를 갖는 것으로 알려져 있다.¹³⁾ 증례의 환자는 천식, 비염, 부비동염의 기왕력이 없이 바로 간이 침범되면서 발생한 CSS로, 비교적 발병 초기로 생각되며 동시에 심장도 침범된 경우라 할 수 있다. 내원 당시 요 검사에서 단백뇨가 발견되어 CSS의 신장 침범을 의심해 볼 수 있다. 그러나 5년 전부터

당뇨병을 가지고 있어 이에 의한 단백뇨일 가능성도 배제할 수 없다.

이상에서 보듯이 CSS는 간 침범을 동반할 수 있으며, CSS가 의심되는 임상적 상황에서 간 침범이 있고 다른 장기의 조직 검사가 가능하지 않은 경우에 간조직 검사를 통하여 특징적 병리 소견을 증명하여 CSS를 쉽게 진단할 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Watts RA, Lane SE, Benthall G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-9.
2. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome: clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
3. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951;27:277-301.
4. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:65-81.
5. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
6. Harada M, Oe S, Shibata M, Taguchi M, Matsushashi T, Hiura M, et al. Churg-Strauss syndrome manifesting as cholestasis and diagnosed by liver biopsy. *Hepatol Res* 2012;42:940-4.
7. Sironen RK, Seppa A, Kosma VM, Kuopio T. Churg-Strauss syndrome manifested by appendicitis, cholecystitis and superficial micronodular liver lesions: an unusual clinicopathological presentation. *J Clin Pathol* 2010;63:848-50.
8. Yuksel I, Ataseven H, Basar O, Koklu S, Ertugrul I, Ibis M, et al. Churg-Strauss syndrome associated with acalculous cholecystitis and liver involvement. *Acta Gastroenterol Belg* 2008;71:330-2.
9. Otani Y, Anzai S, Shibuya H, Fujiwara S, Takayasu S, Asada Y, et al. Churg-Strauss syndrome (CSS) manifested as necrosis of fingers and toes and liver infarction. *J Dermatol* 2003;30:810-5.
10. Chen KR, Ohata Y, Sakurai M, Nakayama H. Churg-Strauss syndrome: report of a case without preexisting asthma. *J Dermatol* 1992;19:40-7.
11. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001;14:1284-93.
12. Lie JT. Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1074-87.
13. Neumann T, Manger B, Schmid M, Kroegel C, Hansch A, Kaiser WA, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:236-43.