

Churg-Strauss 증후군에 동반된 Wells' Syndrome 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 피부과학교실*, 병리학교실**

김경찬 · 정 현* · 박준수* · 박재복** · 최정윤 · 박성훈 · 김지영 · 김성규

= Abstract =

Bullous Eosinophilic Cellulitis (Wells' Syndrome) in a Patient with Churg-Strauss Syndrome: A Case Report and Review of Literatures

**Kyung-Chan Kim, M.D., Hyun Chung, M.D.*, Joon Soo Park, M.D.*,
Jae Bok Park, M.D.**, Jung-Yoon Choe, M.D., Sung-Hoon Park, M.D.,
Ji-Young Kim, M.D., Seong-Kyu Kim, M.D.**

Departments of Internal Medicine, Dermatology and Pathology**,
Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea*

Wells' syndrome is an inflammatory dermatosis with associated aberrant eosinophil responses caused by unknown factors. Its histology is characterized by erythematous plaques with "flame figures" in the dermis, which is potentially diagnostic but not pathognomic. Cases of Wells' syndrome in patients with Churg-Strauss syndrome (CSS), which is characterized by anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related necrotizing vasculitis, marked peripheral eosinophilia, and eosinophil tissue infiltrates, have rarely been reported, and the pathogenic association between these two diseases remains undetermined. Differences of clinical and histopathologic features of these two diseases suggest that they are distinct disease entities, even though, in part, they share pathogenic mechanisms. Here we present a new case with Wells' syndrome in a patient with CSS, treated with systemic steroid.

Key Words: Wells' syndrome, Eosinophilic cellulitis, Churg-Strauss syndrome

< 접수일 : 2007년 10월 10일, 심사통과일 : 2007년 10월 30일 >

※통신저자 : 김 성 규

대구시 남구 대명 4동 3056-6번지

대구가톨릭대학병원 류마티스내과

Tel : 053) 650-3038, Fax : 053) 629-8248, E-mail : kimsk714@cu.ac.kr

본 연구는 2007학년도 대구가톨릭대학교 의과대학 연구비 지원에 의한 것임.

서 론

Wells' syndrome은 원인 뚜렷하게 밝혀져 있지 않는 호산구 침윤이 현저한 염증성 피부질환으로, 1971년 Wells에 의해 처음으로 호산구증을 동반한 재발성 육아종성 피부염(recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia)으로 기술되었다 (1). 이후 Wells는 다시 호산구성 봉와직염(eosinophilic cellulitis)이라 명명하고 조직학적 소견을 자세히 기술하였다. 이런 소견을 보이는 질환은 침범된 피부에 홍반에서부터 수포, 반구형, 결절, 구진에 이르기까지 다양한 형태의 봉와직염과 유사한 소견을 보이는 것이 특징적이다 (2,3). 전형적인 임상적 경과는 홍반 부위가 부종으로 변하고 이후 수주에서 수개월내에 특별한 치료 없이 저절로 호전되는 것으로 되어 있다. Wells' syndrome의 조직병리적 특징은 혈관염의 소견이 보이지 않으면서, 병변 조직에 미만성 호산구 침윤과 소육아종이 나타난다 (3). 그리고 Wells' syndrome 이외의 다른 피부질환에서도 관찰되지만, 이 질환의 비교적 질환 특이적인 소견인 '불꽃모양(flame figure)'이 나타나기도 한다.

Wells' syndrome의 원인이나 발병기전이 아직 밝혀져 있지 않은 상태이다. 하지만 일부 약제 (1), 림프증식성 혈액질환 (3), 두더리기 (4), 바이러스성 또는 세균성 감염 (3,4), 절지동물의 교상 (5), 그리고 종양질환 (6,7) 등이 원인 또는 자극인자로 제안되고 있다. Wells' syndrome과 관련된 기저질환 중에는 Churg-Strass 증후군 (2,8,9), 과호산구 증후군, 그리고 호산구성 근염과 같은 전신적 호산구성 질환들이 말초혈액 호산구증과 호산구의 조직 침윤 등의 임상 및 병리소견의 유사성을 보이고 있다. 이에 저자들은 Churg-Strass 증후군 환자에서 Wells' syndrome가 동반된 예가 매우 드문 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 47세 남자

주 소: 양측 발등과 발목 관절 주위의 홍반과 봉와직염과 같은 연부 조직의 부종과 통증

현병력: 내원 3개월 전부터 기침과 호흡곤란이 있었고 1주 전부터 양측 발목과 발등에 피부 발진, 부종, 동통이 발생하였고 발목 관절의 운동장애를 호소하였다. 최근에는 양측 하지로의 감각이상을 호소하여 정밀검진 위해 내원하였다.

과거력 및 사회력: 천식과 알러지성 비염으로 스테로이드 흡입제 사용 중이었다.

가족력: 특이소견 없음.

신체 검진 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 98회/분, 호흡수 22회/분, 체온 37.2°C 이었다. 흉부 청진상 경한 천명과 수포음이 양측 폐하부에서 청진되었으나 심음 잡음은 청진되지 않았다. 두경부, 서혜부, 겨드랑이 등에서는 임파절은 만져지지 않았다. 발등과 발목 주위에 함양부종을 동반한 홍반과 여러 개의 출혈성 수포들이 확인되었다 (그림 1). 이비인후과 검진상 부비강염과 용종이 관찰되었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초 혈액 검사에서는 백혈구가 19,700/mm³, 호산구 분획은 65.4%, C-반응단백질은 23.71 mg/L (참고치 <5), 적혈구침강속도는 41 mm/hr (참고치 0~10)이었다. 생화학적 검사에서는 AST 37 IU/L, ALT 51 IU/L로 정도의 증가 소견이었으나, B형 간염 표면 항원은 음성, B형 간염 표면 항체는 양성이었다. 소변 검사를 포함한 신장기능 및 혈액응고 검사에서는 특이소견을 보이지 않았다. 핵주위 항중성구세포질 항체(perinuclear anti-nuclear anti-cytoplasmic antibody, p-ANCA)가 1:1280 있었고, 혈청 IgE가 2,000 IU/mL 이상으로 증가 소



Fig. 1. Multiple bullous skin lesions on erythematous plaque were noted on the foot.

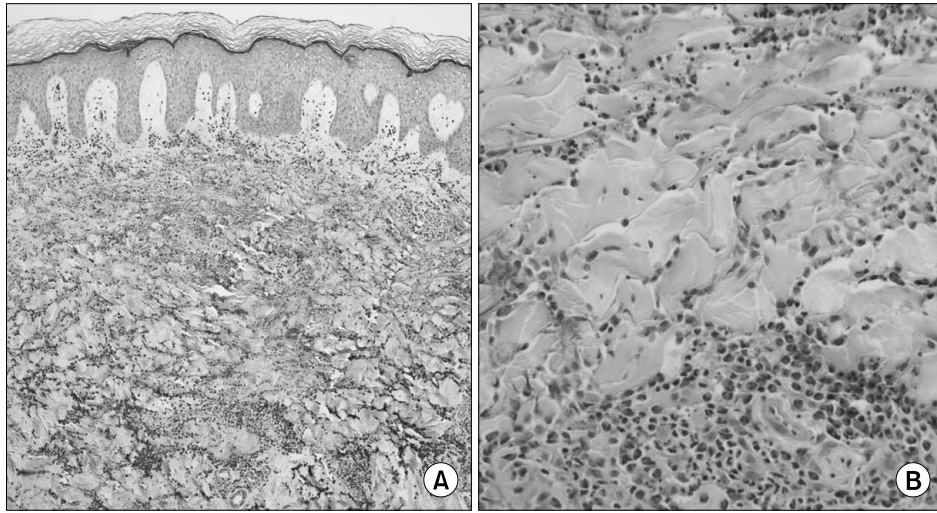


Fig. 2. There is a heavy dermal infiltration of inflammatory cells (A: H&E, ×40), composed of lymphocytes and histiocytes with conspicuous eosinophils (B: H&E, ×200).

전을 보였다. 이외 류마티스인자, 항CCP항체, 항핵항체, 보체, VDRL 및 cryoglobulin은 정상소견이었다.

방사선 소견: 흉부 전산화단층촬영검사에서 양측 폐에 기관지 확장증 및 기관지염으로 보이는 소견과 폐문부 주위의 임파선 종대가 관찰되었다. 발목 관절의 일반 방사선 검사에서는 연부조직의 부종 이외에는 특이한 골 변화는 없었다. 전신 골주사검사에서는 동위 원소의 섭취가 증가된 관절은 보이지 않았다.

근전도 및 신경전도 검사: 좌측 tibialis anterior와 peroneal longus 근육의 자발적 활동이 관찰되지 않는 것으로 보아 좌측 종아리신경에서 축삭 신경병증(axonal neuropathy)이 있음을 시사하는 소견이었다.

기관지 내시경 소견: 우측 기관지에서 여러 개의 작은 결절성 병변이 관찰되었다. 동측의 기관지에서 기관지폐포 세척술(bronchoalveolar lavage)을 시행하였고 세척액 검사상 적혈구 3~5/HPF, 전체 세포수 $410/\text{mm}^3$, 대식세포 분획이 49%, 호산구 분획이 51%였다. 기관지 내시경을 통한 기관지 조직(bronchoscopic biopsy) 및 검사(transbronchial lung biopsy)를 시행하였고 기관지 조직과 폐 조직 모두에서 호산구의 침윤이 심한 만성 염증을 소견을 보였다.

병리학적 소견: 좌측 발목 주위의 홍반에서 피부 생검에서 진피 부위에 호산구 침윤이 현저하게 나타

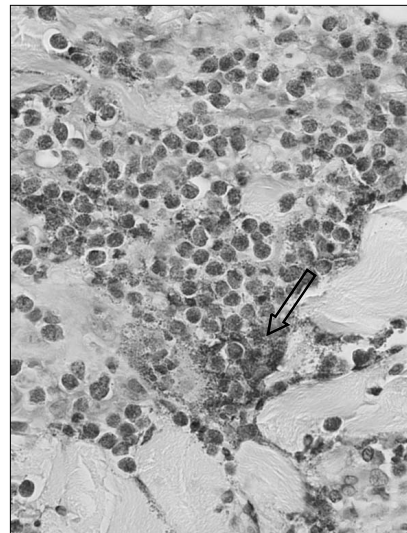


Fig. 3. Among dermal collagen bundles, there are collections of eosinophils with eosinophilic granules, so called "flame figures" (H&E, ×400).

나고 일부 림프구와 조직구가 확인되었고 혈관염으로 보이는 소견은 관찰되지 않았다(그림 2). 그리고 진피에서 변성된 교원질사이에 호산구와 호산구과립의 침윤이 보이는 소위 '불꽃 모양'이 관찰되었다(그림 3).

치료 및 경과: 환자는 기관지 천식, 말초혈액상의 호산구증, 신경병증, 양측 부비동염과 용종 등의 증상으로 미국 류마티스학회에서 제시한 Churg-Strass 증후군의 분류 기준에 따라 Churg-Strass 증후군으로 진단되었다 (10). 스테로이드 치료 후 환자가 느끼는 호흡곤란이 경감되고 흉부 방사선상 양측 폐하부의 이상 음영도 감소되는 양상을 보였다. 봉와직염과 유사한 피부 발진과 발목 부종 및 통증 또한 빠른 호전을 보이면서 양측 발목의 운동장애는 감소되었다. 다만 양측 하지에서 경미한 정도의 감각이상은 그대로 유지되고 있다. 혈액 검사상에서는 백혈구는 $6,000/\text{mm}^3$, 호산구의 분획은 2.1%까지 감소하였고 C-반응단백질과 적혈구침강속도도 정상화되었다. 스테로이드 치료는 methylprednisolone 125 mg, 62.5 mg, 30 mg을 각각 하루씩 정맥 주사한 후, 경구용 prednisolone 60 mg (1 mg/kg)으로 전환하여 유지하면서 퇴원하였다. 이후 환자는 경과관찰 중 외국으로 거주지를 옮기면서 더 이상 경과관찰을 할 수 없는 상태이다.

고 찰

Wells' syndrome은 급성 봉와직염과 유사한 병변과 부종을 동반하는 호산구 침윤의 염증성 피부질환이다. 현재까지 Wells' syndrome의 정확한 병인이 밝혀져 있지는 않고 있다. Wells' syndrome의 조직학적 소견은 질병의 경과에 따라 세 단계로 구분된다 (3). 급성기는 진피와 일부의 피하조직에 주로 호산구의 침윤이 현저하고 부종이 동반되는 것이 특징적이다. 아급성기에는 Wells' syndrome에만 나타나는 소견은 아니지만, 비교적 특이도가 높은 '불꽃 모양'이 나타나는 시기로 중심부에 변성된 교원질이 존재하면서 호산구의 파립과 조직구의 침윤이 보이는 특징적 조직소견이 동반된다. 그리고 회복기에는 호산구가 사라지면서 '불꽃 모양' 주변에 대식세포와 조직구가 증가하게 된다. 임상적으로는 홍반성 구진에서 결절 등의 형태로 다양하게 나타날 수 있다 (2,3). 흔히 침범 부위의 통증과 작열감 일부에서는 가려움을 동반하고 수일 내에 주위 조직으로 급속히 퍼져 나가는 양상을 보여 흔히 급성 세균성 봉와직염과 비슷한 소견을 보인다. 피부 증상은 대부분 저절로 호전

되는 양상을 보이거나 재발할 수 있다.

Churg-Strass 증후군은 항중성구 항중성구세포질항체 관련 전신성 괴사성 혈관염으로 주로 기관지 천식, 호산구증다증, 그리고 알러지성 비염과 부비동이상을 특징으로 한다. 미국 류마티스학회에서는 1990년 Churg-Strass 증후군에 대한 분류기준을 제시하였다 (10). 하지만 이 분류기준에서는 피부병변의 진단적 가치가 주목을 받지 못하였으나, 실제 Churg-Strass 증후군 환자의 48%에서 81%까지 피부증상을 동반하는 것으로 보고되고 있다 (11). Churg-Strass 증후군에서 보여지는 임상적 피부 소견을 분류해 보면 홍반성 반구진, 출혈반을 포함하는 출현병변, 그리고 피부 또는 피하조직의 결절 등으로 크게 세가지로 분류된다 (12). 그리고 조직학적으로는 호산구의 침윤이 현저한 작은 혈관의 혈관염으로 혈관외의 괴사성 육아종(extravascular granuloma)이 특징적으로 나타난다. 혈관외 육아종, 백혈구과피혈관염, 그리고 다발동맥염으로 분류하기도 하였다. 하지만 이런 조직학적 소견들은 다른 전신성 혈관염에서도 나타날 수 있는 소견이기도 하여 특이도가 높지는 않다.

본 증례의 경우 양측 발등과 발목 관절 부위의 출혈성 수포와 홍반을 동반한 급성 봉와직염과 유사한 임상증상을 보이고, 피부 조직 검사에서 상부 진피에서 뚜렷한 부종과 호산구성 파립구의 침윤이 증가한 것을 관찰하였다. 특히 진피에서 교원질 사이에 침윤된 호산구성 파립과 핵 파편들로 구성된 '불꽃 모양'의 소견이 관찰되었다. 그리고 본 증례의 피부 조직에서는 Churg-Strass 증후군의 피부 병변에서 관찰되는 것으로 알려진 혈관염이나 육아종은 관찰되지 않았다. 이러한 소견을 근거로 본 증례의 피부 소견은 Churg-Strass 증후군에서 보여지는 피부 병변과는 다른 Wells' syndrome의 전형적인 조직학적 소견과 일치한다.

Wells' syndrome은 약제 (1), 혈액질환 (3), 두드러기 (4), 감염 (3,4), 절지동물의 교상 (5), 종양질환 (6,7) 등에 의해 발생된다는 보고가 있다. 그리고 이 증후군의 다양한 형태의 피부병변이 나타나다는 점과 질병 특이적인 조직학적 소견이 없다는 것이 하나의 질환으로 보기 보다는 원인 질환이나 자극 요인에 의한 이차적 반응으로 고려되어야 한다는 의견이 제기되고 있다. Wells' syndrome이 하나의 독립질

환인지 (3) 또는 다른 기저질환과 관련된 이차적인 피부소견인지 (4,5)에 대한 이견이 있다. Churg-Strass 증후군에서도 Wells' syndrome이 동반된 예는 문헌 상에서 3예가 보고되고 있다 (2,8,9). 하지만 이 두 질환 사이의 관련성은 아직 밝혀져 있지 않고 있다. 본 증례를 비롯하여 이전에 문헌에 보고된 3예의 임상적 특징을 비교해 보아도 특이점을 발견하기는 어려울 듯하다(표 1). 하지만 Churg-Strass 증후군의 진단 기준에 속하는 폐 침윤, 신경병증, 발열, p-ANCA 양성과 같은 소견은 다른 Wells' syndrome에서는 나타나지 않는다는 점과 Wells' syndrome에서 질병 특이적이지는 않지만 비교적 흔히 나타나는 '불꽃 모양'은 Churg-Strass 증후군의 피부 증상으로 알려져 있지 않다는 것은 이 두 임상질환이 서로 다른 질환의 가능성을 제시한다고 할 수 있다. 그러나 일부 연구에서는 Churg-Strass 증후군과 일부 병인 기전 측면에서 유사한 부분이 제시되고 있다. Wells' syndrome의 면역형광을 이용한 연구에서 호산구의 과립에서 분비되는 세포독성 효소가 major basophilic protein (MBP)이며, 이 물질이 피부의 교원질에 손상

을 주는 것이라는 것을 밝혀냈다. 결국 호산구에서 나오는 과립이 조직구나 대식세포를 불러들여 교원 질에 손상을 유발하여 '불꽃 모양'을 형성하는 데 중요한 역할을 한다고 하였다. 비록 Churg-Strass 증후군의 명확한 병인이 알려져 있지는 않지만, p-ANCA, myeloperoxidase에 대한 항체, 호산구에서 분비되는 MBP와 eosinophil-derived neurotoxin 등이 발 병과 관련된다고 알려져 있다. 이처럼 두 질환에서 유사한 발병기전을 가지고 있음에도 불구하고 임상 적인 상이한 측면이 존재한다. 그러므로 향후 두 질환의 관련성에 대한 심도 깊은 연구가 필요하리라 사료된다.

국내에서의 Wells' syndrome에 대한 보고도 여러 증례에서 발표 되었고, 이들 증례의 대부분에서는 급성 봉와직염과 같은 형태의 임상적 발현을 보였다 (7,13-15). 다만 이들 증례에서 비교적 드문 종양과 관련된 Wells' syndrome (7)과 기존의 주 치료인 전 신적 스테로이드에 불응성을 보인 몇 증례에서 cyclosporine이나 PUVA와 같은 치료를 소개하기도 하였다 (13,14). 그리고 본 증례와 같이 Churg-Strass 증

Table 1. Characteristics in Wells' syndrome with Churg-Strauss syndrome

	Lee, et al (8)	Schuttelaar, et al (2)	Govoni, et al (9)	Present case
Age/sex	43/female	55/male	43/male	47/male
ACR classification criteria for CSS				
Asthma	+	+	+	+
Peripheral eosinophilia	WBC (20,800/mm ³) with 55% eosinophils	WBC (17,000/mm ³) with 34% eosinophils	WBC (13,200/mm ³) with 33% eosinophils	WBC (19,700/mm ³) with 65% eosinophils
Peripheral neuropathy	Perineural vasculitis with loss of myelinated fibers	Mononeuritis multiplex	Mononeuritis multiplex	Peroneal axonal neuropathy
Transient lung infiltrate	-	-	-	+
Paranasal sinus abnormality	NS	Nasal polyp	Hypertrophic polyposis	Paranasal sinusitis
Extravascular eosinophils in vessel	NS	+	NS	NS
ANCA	Positive p-ANCA	Positive p-ANCA	Negative p-ANCA	Positive p-ANCA
IgE level	2,422 IU/mL	1,260 E/mL	Normal	>2,000 IU/mL
Involved site(s)	Hand, forearm	Leg, arm	Hand, foot	Foot
Treatment regimens	Steroid, CySP	Steroid, CySP	Steroid	Steroid

ACR: American College of Rheumatology, CSS: Churg-Strauss syndrome, WBC: white blood cell count, p-ANCA: perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic antibody, CySP: cyclophosphamide, NS: no specific description

후군에서 Wells' syndrome의 발현은 외국에 보고된 국내 증례를 제외하고는 (8) 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. Wells' syndrome의 병리조직학적 특징은 김 등이 Wells' syndrome 환자 5명의 임상 및 병리 조직 소견에 대한 연구에서 호산구의 침윤, 소육아종 형성, '불꽃 모양' 등이 특징적 소견이라는 것을 확인하였다 (15).

Wells' syndrome은 자연 관해 되는 경우도 있으나 대개는 경구 또는 국소 스테로이드 단독 치료에 비교적 잘 반응을 보이는 것으로 알려져 있다. 이외에도 dapsone, mycophenolate mofetil, antihistamine, cyclosporine, PUVA 등이 일부 예에서는 치료에 효과적이었다 (13,14). Churg-Strauss 증후군이 동반된 2예와 일부 피부 병변이 스테로이드에 불응성이거나 재발하는 경우에서 cyclophosphamide를 스테로이드와 병용 투여 하였다 (2,8). 본 증례에서도 초기에 고용량의 스테로이드 치료 후에 스테로이드 용량을 감량하면서 증상의 재발이나 악화 소견은 보이지 않았다. 하지만 비록 작은 수의 증례에서 저절로 호전된 보고가 있고 일부에서는 스테로이드 불응성이나 다른 면역억제제의 치료가 필요할 정도의 임상 소견을 보일 가능성을 고려해 볼 때 가장 효과적인 치료방법의 선택에 대한 연구가 필요하리라 판단된다.

요 약

Wells' syndrome은 조직학적으로 호산구의 침윤이 뚜렷하고 비교적 특징적인 '불꽃 모양'이 관찰되는 급성 봉화직염과 유사한 염증성 피부질환이다. 아직 뚜렷한 관련성이 밝혀져 있지는 않으나 Churg-Strauss 증후군에서 Wells' syndrome의 발생을 진단하고 스테로이드 치료로 임상적 호전을 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Wells GC. Recurrent granulomatous dermatitis with eosinophilia. Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 1971;57:46-56.
- 2) Schuttelaar ML, Jonkman MF. Bullous eosinophilic

cellulitis (Wells' syndrome) associated with Churg-Strauss syndrome. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:91-3.

- 3) Aberer W, Konrad K, Wolff K. Wells' syndrome is a distinctive disease entity and not a histologic diagnosis. J Am Acad Dermatol 1988;18:105-14.
- 4) Dijkstra JW, Bergfeld WF, Steck WD, Tuthill RJ. Eosinophilic cellulitis associated with urticaria. A report of two cases. J Am Acad Dermatol 1986;14:32-8.
- 5) Schorr WF, Tauscheck AL, Dickson KB, Melski JW. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome): histologic and clinical features in arthropod bite reactions. J Am Acad Dermatol 1984;11:1043-9.
- 6) Hirsch K, Ludwig RJ, Wolter M, Zollner TM, Hardt K, Kaufmann R, et al. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) associated with colon carcinoma. J Dtsch Dermatol Ges 2005;3:530-1.
- 7) 이운하, 최정철, 전덕규. 식도암 환자에서 발생한 Wells 증후군 1예. 대한피부과학회지 2000; 43: 1130-2.
- 8) Lee SC, Shin SS, Lee JB, Won YH. Wells syndrome associated with Churg-Strauss syndrome. J Am Acad Dermatol 2000;43:556-7.
- 9) Govoni M, Colina M, Cavazzini L, Trotta F. Churg-Strauss syndrome and Wells syndrome: coincidence or pathogenetic association? A new case report. Clin Exp Rheumatol 2007;25(Supple 44):41.
- 10) 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. Arthritis Rheum 1990;33: 1094-100.
- 11) Pagnoux C, Guillemin P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. Curr Opin Rheumatol 2007;19:25-32.
- 12) Strauss L, Churg J, Zak FG. Cutaneous lesions of allergic granulomatosis; a histopathologic study. J Invest Dermatol 1951;17:349-59.
- 13) Herr H, Koh JK. Eosinophilic cellulitis (Wells' syndrome) successfully treated with low-dose cyclosporine. J Korean Med Sci 2001;16:664-8.
- 14) 이정훈, 전희대, 이성렬, 박영립, 이종석, 황규왕. 전신 PUVA로 치료한 Wells 증후군 1예. 대한피부과학회지 2000; 38: 949-54.
- 15) 김은경, 박찬급, 이종달. 호산구성 봉화직염의 임상 및 병리 조직학적 연구. 대한병리학회지 1995; 29: 334-42.