

대동맥주위염과 비후성 경뇌막염으로 발현한 베게너 육아종증의 1예

장성혜¹ · 김혜원¹ · 윤찬영² · 강은하² · 이은영^{1,3} · 이윤종^{2,3} · 이은봉^{1,3} · 송영욱^{1,3}

서울대학교병원 내과¹, 분당서울대학교병원 내과², 서울대학교 의과대학 내과학교실³

= Abstract =

A Case of Wegener's Granulomatosis with Periaortitis and Pachymeningitis

Sung Hae Chang¹, Hye Won Kim¹, Chan Young Yun², Eun Ha Kang²,
Eun Young Lee^{1,3}, Yun Jong Lee^{2,3}, Eun Bong Lee^{1,3}, Yeong Wook Song^{1,3}

*Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital¹, Seoul,
Seoul National University Bundang Hospital², Seongnam,
Seoul National University College of Medicine³, Seoul, Korea*

Wegener's granulomatosis (WG) is a systemic small-vessel vasculitis characterized by necrotizing granulomatous lesions and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). WG frequently affects the upper and lower respiratory tracts and kidney but involvement of the pachymeninges or large vessels has rarely been reported. We report the first case of WG with periaortitis and pachymeningitis in Korea. A 57-year-old female complained of a stabbing headache, paresthesia below the thoracic 4th nerve level, and lower extremity weakness. During her course, she developed otitis media with sensorineural hearing loss, nodular scleritis, and microhematuria. A neuroimaging study showed an intradural mass in the area from the cervical 7th spine to the thoracic 5th spine, left cerebral convexity, and the left petrous area. A chest computed tomography scan revealed an enhanced and thickened aortic arch. A dural biopsy showed necrotizing granulomatous inflammation, and anti-MPO ANCA was positive. Under a diagnosis of WG, she received high-dose glucocorticoid and oral cyclophosphamide with improvement.

Key Words: Wegener's granulomatosis, Periaortitis, Pachymeningitis

<접수일 : 2010년 5월 29일, 수정일 : 2010년 7월 5일, 심사통과일 : 2010년 7월 5일>

※통신저자 : 이 윤 종

경기도 성남시 분당구 구미로 166

분당서울대학교병원 내과

Tel : 031) 787-7019, Fax : 031) 787-4051, E-mail : yn35@snu.ac.kr

서 론

베게너 육아종증은 괴사성 육아종성 염증(necrotizing granulomatous inflammation)과 항호중구 세포질 항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)를 특징으로 하는 전신적 혈관염 증후군으로 호흡기계 및 신장을 주로 침범하지만 신경계를 포함한 거의 모든 장기를 침범할 수 있다 (1). 베게너 육아종증에 의한 신경계 침범은 말초 신경계 침범이 가장 흔하지만 비후성 경수막염(hypertrophic pachymeningitis)과 같은 드문 임상상으로 발현하기도 한다 (1-3). 또한, 베게너 육아종증은 소혈관염으로 분류되지만 대동맥 등의 대혈관을 침범하는 경우도 드물게 보고되었다 (4). 대뇌의 비후성 경수막염은 국내에 증례 보고되었으나 (5-7) 대혈관염이 동반된 국내 증례보고는 아직 없다.

저자 등은 척수 및 대뇌의 비후성 경수막염과 대동맥주위염(periaortitis)이 발생한 환자에서 베게너 육아종증을 진단한 증례 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 56세 여자

주 소: 입원 3개월 전 발생한 자상형 두통, 제 4번 흉추 신경(T4) 이하의 이상감각과 하지 위약감

현병력: 입원 6개월 전 복합성 난청 및 삼출성 중이염으로 양측 중이에 환기관 삽입술을 시행받았으나 호전이 없었다. 입원 5개월 전 제 4번 흉추 신경(T4) 이하의 이상감각과 하지 위약감이 발생하여 시행한 척수 자기공명영상(spine MRI)에서 제 7번 경추(C7)에서 제 5번 흉추(T5)에 걸쳐 조영 증강되는 경막 종괴(dural mass)가 발견되었고 이 종괴에 의한 흉추부 척수병증(thoracic myelopathy)소견으로 신경외과에서 응급 감압 후궁절제술(decompressive laminectomy)을 받았다(그림 1A). 당시 경막 종괴에 대한 조직검사에서는 방추세포(spindle cell)의 증식성 소견 이외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 수술 후 발생한 전흉부 통증에 대한 진단적 검사를 위하여 시행한 흉부 컴퓨터단층촬영에서 대동맥궁 주위에 양과 모양의 조영증강 및 국소적 비후소견이 발견되었다(그림 2). 이에 대한 정확한 진단을 받지 못하고 추적 관찰을 받던 중, 입원 3개월 전 좌측 측두부의 자상형 두통과 이명이 발생하였고, 6주 전 좌측 혀의 미각이상 및 음성 변화가 나타났으며, 3주 전부터는 고형식에 대한 연하곤란과 일시적 양안 복시가 발생하였다. 또한, 주로 밤에 악화되는 발열이 있어 진단을 위하여 신경과에 입원하였으며 류마티스 질환의 감별을 위하여 류마티스내과에 의뢰되었다.



Fig. 1. An intradural and extramedullary mass (white arrow) at the lower cervical to upper thoracic spine area was shown in the sagittal T2-weighted spinal magnetic resonance images taken 5 months before the Wegener's granulomatosis diagnosis (A), at the diagnosis (B), and 9 months after immunosuppressive treatment (C). The T2 high signal intensity changes in the spinal cord are suggestive of myelopathy secondary to cord compression.

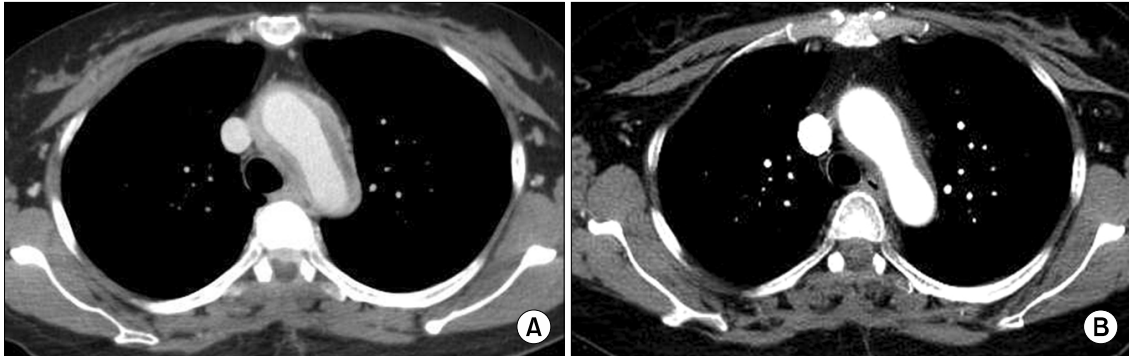


Fig. 2. A chest computed tomography scan showed localized wall enhancement with peripheral onion-shaped density at the aortic arch level (A). This abnormally enhanced lesion was much improved after 9 months of immunosuppressive treatment (B).

가족력: 특이사항 없음.

과거력: 4세에 결핵성 경부림프절병증으로 치료를 받은 바 있었고 입원 6개월 전 회전근개 파열(rotator cuff tear) 진단 하에 관절경하 재건술을 시행 받았다.

신체검사: 입원 당시 생체징후는 혈압 135/72 mmHg, 맥박 77회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C이었으나 이후 주로 오후 및 야간에 발생하는 간헐적 발열소견을 보였다(최고 체온 38.7°C). 경부에는 림프절종대는 관찰되지 않았으나 좌측 쇄골상부에 림프절병증에 의한 반흔이 관찰되었다. 흉부 검진 및 복부 검진 상 이상소견 없었다. 신경학적 검진에서 대광반사, 시야, 안구 운동 장애는 관찰되지 않았으나 양측 청력 감소, 좌측 혀의 미각 이상 및 좌측 성대에 부분마비가 있었다. 상하지의 근력은 도수근력검사에서 약간 감소한 상황(V^-/V^-)이었으며 제 4번 흉추 신경 이하 부위에 진동 감각저하가 있었다.

검사실검사: 말초혈액 검사상 백혈구 $10,580/\text{mm}^3$ (호중구 74.9%, 림프구 16.7%, 단핵구 6.4%, 호산구 1.8%), 혈색소 9.8 g/dL, 혈소판 $473,000/\text{mm}^3$ 이었으며, 적혈구침강속도는 74 mm/hr, C-반응단백은 13.75 mg/dL이었다. 간기능 검사에서 아스파라긴 아미노전이효소/알라닌 아미노전이효소(AST/ALT)가 71/131 IU/L로 증가되어 있었다. 소변 검사는 입원 당시 정상이었으나, 입원 경과 중 단백뇨가 없는 현미경적 혈뇨(소변 적혈구 20~29/HPF)가 반복 관찰되었으나 이전에 시행된 컴퓨터 촬영의 검토에서 요로 결석의 증거는 없었다. 혈청 크레아티닌은 정상 범위이었으며,

혈청학적 검사에서 B형 및 C형 간염, 매독반응, 류마티스인자 및 항핵항체는 모두 음성이었다. T-SPOT 검사는 양성이었다. 혈청 보체는 C3 211 mg/dL (참고범위 70~150), C4 24 mg/dL (참고범위 10~35)이었다. 항호중구세포질 항체(ANCA)는 핵주위 염색 양상으로 양성이었으며 proteinase-3 (PR3) 항체는 음성이었으나 myeloperoxidase (MPO) 항체는 106.0 U/mL로 양성이었다. 뇌척수액 검사에서 개방압은 12 cmH₂O 이었고 백혈구 $9/\text{mm}^3$, 적혈구 $0/\text{mm}^3$ 이었고 총단백질 288.4 mg/dL (참고범위 15~45), 포도당 44 mg/dL (혈청 포도당 72 mg/dL)으로 측정되었다. 뇌척수액 배양검사에서 항산성 간균 염색 및 진균 염색 검사는 음성이었으며 총 3번 실시한 결핵균 중합효소 연쇄반응에서 1회 양성, 2회 음성이었다. 뇌척수액 결핵균 및 진균 배양 검사는 음성이었으며 소변 및 혈액배양도 음성이었다.

방사선 소견: 뇌 자기공명영상에서 좌측이 더 심한 양측 이유양돌기염(matoiditis) 소견이 있었으나 측두골 파괴 소견은 없었다. 좌측 전두-두정-측두엽 궁륭부(left fronto-parieto-temporal convexity), 좌측 천막(left tentorium) 및 좌측 경정맥공(left jugular foramen), 좌측 해면 정맥동(left cavernous sinus), 좌측 상안와열(left superior orbital fissure) 부위의 경수막 비후 및 조영 증강이 관찰되었다(그림 3A). 척추 자기공명영상에서는 이전과 비교하여 경막 종괴의 크기는 증가하지 않았으나 척수병증은 제 6번 경추에서 제 4번 흉추까지로 증가한 소견이었다(그림 1B).

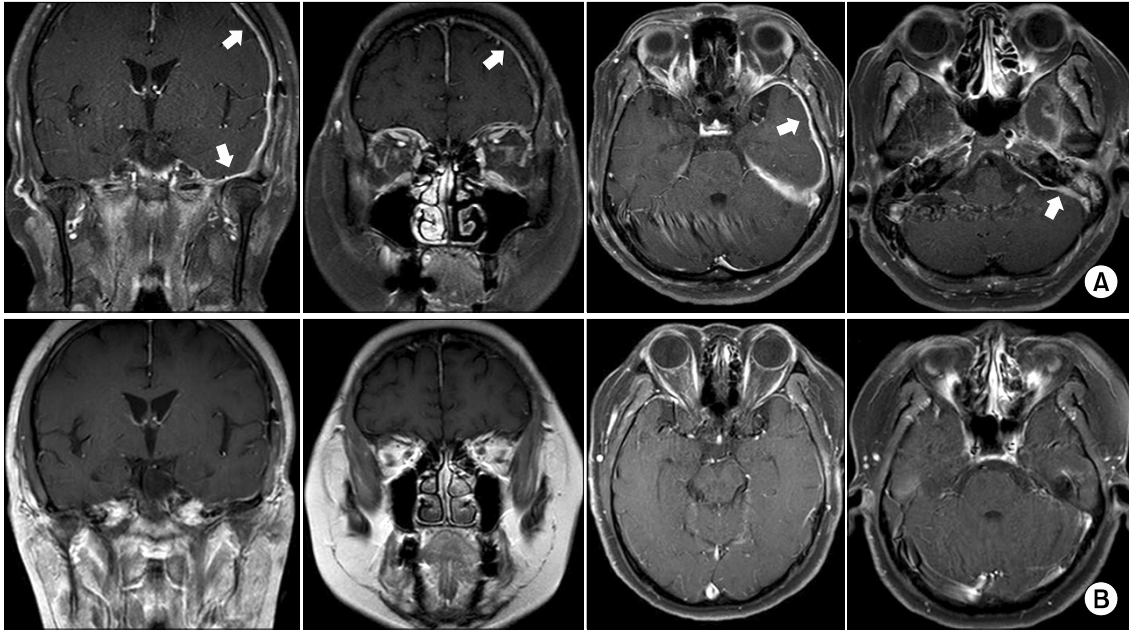


Fig. 3. Coronal and axial T2-weighted brain magnetic resonance images revealed enhancement and thickening of the meninges (white arrows) at the left frontoparietotemporal convexity and left petrous area at diagnosis (A) and 9 months after treatment (B).

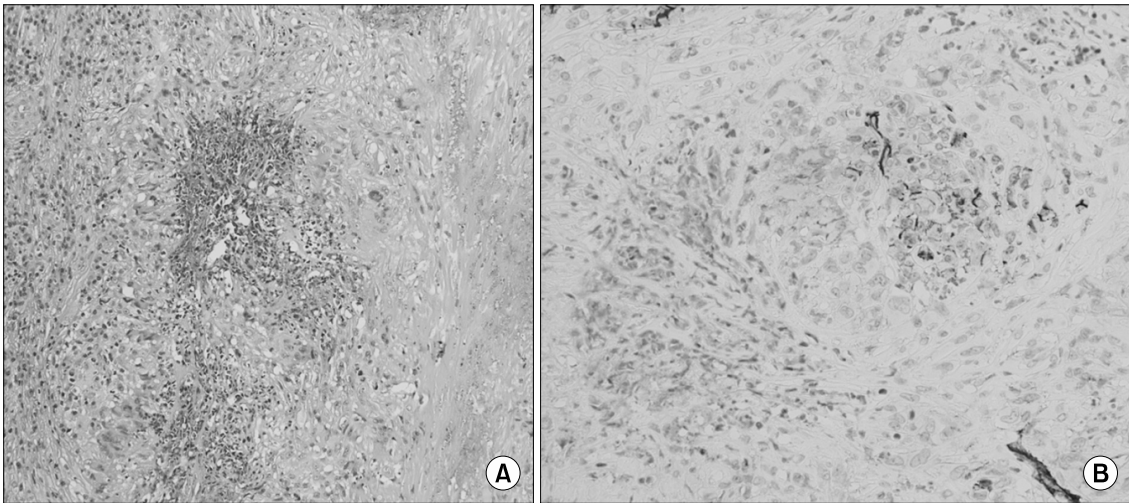


Fig. 4. Histopathology of the dural biopsy showed necrotizing granulomatous inflammation and infiltration of plasma cells and lymphocytes (A, hematoxylin and eosin, $\times 200$). Immunohistochemical staining for an endothelial cell marker (CD31) revealed a damaged vessel with an obliterated lumen surrounded by granulomatous inflammation (B, $\times 400$).

뇌경수막 생검: 정확한 병리학적 진단을 위하여 개두술 및 뇌경수막 생검을 시행하였으며 생검 조직에서 형질 세포 및 림프구의 치밀성 침윤과 함께 다

핵거대세포(multinucleated giant cells) 및 괴사가 동반된 만성 육아종 염증 소견이 보였다(그림 4A). 일부 육아종 염증 부위에서 손상된 혈관구조를 관찰할 수

있었고 이를 혈관내피세포의 표지자인 CD31 면역화학염색을 통하여 확인하였다(그림 4B). 또한, 생검 조직에서 시행한 항산성 간균 염색과 결핵균 및 비결핵성 항산균 중합효소연쇄반응은 음성이었다.

치료 및 경과: 진단적 검사를 시행하는 도중에 환자는 우측 안구통이 동반된 결막 충혈이 발생하여 결절성 공막염(nodular scleritis)으로 진단받았다. 베게너 육아종증 진단 하에 고용량의 부신 피질호르몬 및 경구 cyclophosphamide를 투여한 직후, 두통, 혈뇨 등의 증상이 극적으로 호전되었고 cyclophosphamide 투여 6개월 후 azathioprine으로 교체하였다. 치료 9개월 후 촬영한 척추 및 뇌 자기공명영상에서도 환자의 병변이 감소한 것을 확인할 수 있었으며 현재 유지요법으로 치료 중이다(그림 1C, 2B, 3B).

고 찰

베게너 육아종증 환자의 대표적인 항체는 anti-PR3/c-ANCA로 약 90%에서 양성을 보이며 3%에서는 anti-MPO/p-ANCA가 양성으로 나타나지만 (1), 본 증례의 경우 진단 당시 anti-PR3/c-ANCA는 음성이었으며 anti-MPO/p-ANCA가 양성이었다. Anti-PR3/c-ANCA 양성인 베게너 육아종증 환자와 비교할 때 anti-MPO/p-ANCA가 양성인 베게너 육아종증 환자는 흔히 전신성(generalized) 아형보다는 국소성(localized) 아형을 보이는 것으로 알려져 있다 (1,8). 그렇지만 경수막 침범이 있는 베게너 육아종증 환자의 경우, 환자의 45%에서 ANCA가 음성이며 (9), anti-MPO/p-ANCA 양성인 증례가 보고된 바 있다 (6,10). 본 증례의 환자는 발열, 척수와 뇌의 비후성 경수막염 및 이로 인한 다발성 중추신경계 증상, 대동맥주위염, 신경전도성 난청을 동반한 삼출성 중이염, 현미경적 혈뇨, 결절성 공막염 등의 다양한 임상상 중 현미경적 혈뇨 소견과 개두술을 이용한 뇌막 생검의 괴사성 육아종염증 소견이 베게너 육아종증의 미국 류마티스학회 분류기준에 합당한 소견으로 베게너 육아종증으로 진단하였다 (11). 본 증례에서 베게너 육아종증과 유사한 병리소견을 보일 수 있는 만성육아종질환인 진균, 결핵균 및 비결핵 항산균 감염은 생검 조직 및 뇌척수액에서 특이적인 중합효소 연쇄반응 검사와 배양검사를 통하여 배제하였으며 유육종증은

생검 조직의 특징적인 병리 소견을 통하여 배제할 수 있었다.

베게너 육아종증의 주로 상하기도 및 신장을 침범하지만 그 밖에도 신경계를 포함한 다양한 장기를 침범할 수 있는데, 단일 뇌신경 침범을 제외한 중추신경계 침범은 7~11%에서 관찰되는 상대적으로 드문 임상상이다 (3). 베게너 육아종증에 의한 중추신경계질환은 비강이나 부비동의 육아종염증 조직이 주변의 구조물인 안신경을 포함한 뇌신경, 뇌하수체 혹은 경수막 쪽으로 확장하면서 발생하거나, 뇌 혹은 척수의 혈관염에 의하여 발생할 수 있다. 본 증례의 환자는 비강이나 부비동에 베게너 육아종증에 의한 임상상이 없으며 뇌 및 척수의 자기공명영상 결과를 고려할 때, 육아종 염증이 독립적으로 중추신경계 조직에 발생하였을 것으로 생각된다. 본 증례는 뇌경수막 뿐 아니라 척수경수막을 침범한 것이 매우 특이적인데, Nishino 등이 324명 중 3명에서만 척수침범이 있다고 보고한 바 있다 (2). 본 증례에서, 환자의 임상상이 점차 악화되었을 때 시행한 뇌 경수막 생검에서 만성 육아종 염증이 확인되었었고, 당시 촬영한 척추 자기공명영상에서 척수의 병변이 악화된 소견을 보였었다. 척수의 병변은 부신 피질호르몬과 cyclophosphamide 치료 후 다른 임상상의 호전과 함께 영상의학적 소견 및 증상 모두에서 호전되었다(그림 1C). 비록 경추 및 상흉추의 경막종괴에 대한 생검 조직에서는 비특이적인 소견만 관찰되었지만, 이러한 경과를 고려할 때, 척수경막 종괴도 베게너 육아종증에 의한 침범으로 판단된다.

베게너 육아종증은 주로 침범되는 혈관 크기에 따라 소혈관염 증후군으로 분류되나 드물게 대혈관 침범이 나타나기도 한다. Chirinos 등이 ANCA연관성 혈관염에서 동반된 대혈관 침범 증례를 MEDLINE에서 검색한 연구결과에 의하면, 2002년까지 총 13개의 증례가 있었으며 이 중 7개가 베게너 육아종증으로 분류할 수 있는 증례이었다 (4). 베게너 육아종증에서 대혈관을 침범하는 경우, 임상적으로 내강의 협착이나 폐쇄 등 타카야수 동맥염 유사 임상상이나 대동맥류로 발현하거나 본 증례와 같이 대동맥주위염으로 나타날 수 있으며, 이는 이환된 혈관의 위치에 따라 다양한 통증이나 종괴 양상으로 발현된다 (4,12-15). 전흉부 통증으로 나타난 본 증례의 경우,

대혈관을 주로 침범하는 일차성 혈관염인 타카야수 동맥염이나 거대세포동맥염 뿐만 아니라 대동맥염을 보일 수 있는 매독, 베체트병, Cogan 증후군, 재발성 다발성 연골염 등을 시사하는 임상상이 없었으며, 치료에 의하여 다른 증상과 함께 호전된 것을 고려하면 대동맥주위염은 베게너 육아종증에 의한 것으로 판단된다. 따라서 베게너 육아종증 환자가 복부 혹은 흉부의 통증을 호소할 때 베게너 육아종증에 의한 대혈관 침범도 감별할 필요가 있음을 시사한다.

요 약

베게너 육아종증은 병리학적으로 소혈관염 혹은 육아종의 형성을 특징으로 하며 상하부 호흡기계 및 신장을 포함한 다양한 장기를 침범하는 전신성 염증 질환이다. 저자 등은 56세 여성 환자에서 대동맥주위염 및 척추강과 두개강내 비후성 경수막염을 동반한 베게너 육아종증을 경험하였기에 이의 임상 경과를 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Gross WL, Csernok E, Trabandt A. Wegener's granulomatosis. In: Ball GV, Bridges SL Jr, eds. Vasculitis. p. 340-65, New York, Oxford University Press, 2002.
- 2) Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. Ann Neurol 1993;33:4-9.
- 3) Seror R, Mahr A, Ramanoelina J, Pagnoux C, Cohen P, Guillemin L. Central nervous system involvement in Wegener granulomatosis. Medicine (Baltimore) 2006;85:54-65.
- 4) Chirinos JA, Tamariz LJ, Lopes G, Del Carpio F, Zhang X, Milikowski C, et al. Large vessel involvement in ANCA-associated vasculitides: report of a case and review of the literature. Clin Rheumatol 2004;23:152-9.
- 5) Choi JY, Oh K, Kim HJ, Jang SH, Kim BJ. Stabbing headache as the presenting manifestations of Wegener's granulomatosis. Korean J Headache 2006;7:53-6.
- 6) Park KJ, Ahn CM, Lee HL, Yoon YW, Lee SY, Kim HJ, et al. A case of Wegener's granulomatosis with pulmonary hemorrhage and a hemorrhagic mass in the brain. Korean J Intern Med 1997;53:121-7.
- 7) Lim HJ, Choe YS, Kim BS, Lee SJ, Kim DW. A case of fatal Wegener's granulomatosis without anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA). Korean J Dermatol 2008;46:1134-7.
- 8) Specks U. ANCA subsets: influence on disease phenotype. Cleve Clin J Med 2002;69 Suppl 2:SII56-9.
- 9) Reinhold-Keller E, de Groot K, Holl-Ulrich K, Arlt AC, Heller M, Feller AC, et al. Severe CNS manifestations as the clinical hallmark in generalized Wegener's granulomatosis consistently negative for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). A report of 3 cases and a review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2001;19:541-9.
- 10) Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y, Horimoto M, Nemoto M, Nunomura M, et al. P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: case report and review of literature. Neuropathology 2000;20:23-30.
- 11) Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1990;33:1101-7.
- 12) Minnee RC, van den Berk GE, Groeneveld JO, van Dijk J, Turkcan K, Visser MJ, et al. Aortic aneurysm and orchitis due to Wegener's granulomatosis. Ann Vasc Surg 2009;23:786.e15-9.
- 13) Vandergheynst F, Goldman S, Cogan E. Wegener's granulomatosis overlapping with Takayasu's arteritis revealed by FDG-PET scan. Eur J Intern Med 2007;18:148-9.
- 14) Carels T, Verbeken E, Blockmans D. p-ANCA-associated periaortitis with histological proof of Wegener's granulomatosis: case report. Clin Rheumatol 2005;24:83-6.
- 15) Durai R, Agrawal R, Piper K, Brohi K. Wegener's granulomatosis presenting as an abdominal aortic aneurysm: a case report. Cases J 2009;2:9346.