

동종 조혈모세포 이식 후 발생한 호산구 근막염(Eosinophilic Fasciitis)

유인설¹ · 김민경¹ · 송승택¹ · 김진현¹ · 김진만² · 조덕연¹ · 강성욱¹

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 병리학교실²

Eosinophilic Fasciitis as the Initial Manifestation of Graft-Versus-Host Disease

In Seol Yoo¹, Min Kyung Kim¹, Seung Tak Song¹, Jin Hyun Kim¹,
Jin Man Kim², Deog Yeon Jo¹, Seong Wook Kang¹

Departments of Internal Medicine¹, Pathology²,
Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Eosinophilic fasciitis (EF) is a relatively rare disorder characterized by eosinophilia of the peripheral blood and inflammation of fascia and skin. The etiology of EF is unknown but it can precede or occur concomitantly with hematologic disorders including malignancy. EF can rarely occur after bone marrow transplantation and is a feature

of chronic graft-versus-host disease (cGVHD). We report a 49-year-old man who developed EF as the first manifestation of cGVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AlloHSCT).

Key Words: Eosinophilic fasciitis, Graft-versus-host disease, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

서론

호산구 근막염은 피부경화증양의 피부 병변과 근막의 염증이 동반된 질환이다. 말초혈액에서는 호산구증가증, 고감마글로불린혈증, 적혈구침강속도의 상승 등의 소견을 보인다 (1). 호산구 근막염은 주로 성인에서 활발한 육체적 활동 후에 갑자기 발생하는 상, 하지 근위부의 종창과 경직으로 시작된다 (1). 부종과 경화가 신체의 어느 부위에나 생길 수 있으며, 피부경화증양의 섬유화를 초래한다. 호산구 근막염의 원인은 알려지지 않았으나 일부의 환자에서 백혈병이나 재생불량빈혈, 호지킨병, 비호지킨림프종 등의 혈액학적 질환이 선행하며 (2,3), 골수이식 후에 호전되는 사례도 보고되었다 (4,5). 외국의 경우, 드물게 호산구 근막염이 골수이식 후에 발생하는 경우가 보고되었으며, 만성 이식편대숙주반응의 한 형태로 알려져 있다 (6-10).

호산구 근막염은 일반적으로 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보이지만, 12세 미만의 소아에서 발생한 경우, 몸통을 침범한 경우, 국소피부경화증양(morphea-like) 병변이 있는 경우에 치료에 대한 반응이 나빠 영구적인 섬유증과 관절 구축을 초래할 수 있다 (11). 아직 국내에는 골수이식 후에 호산구 근막염이 발생한 사례가 보고된 예가 없어 저자들은 골수형성이상증후군으로 동종 조혈모세포 이식 후에 호산구 근막염이 발생한 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

증례

현병력: 49세 남자가 내원 2주 전부터 시작된 양측 아래 팔의 종창과 압통을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 6개월 전 건강 검진 시 시행한 혈액검사의 이상(혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 69,000 cells/ μ L)으로 내원하여 골수형성이상증후군으로 진단받았다. 환자는 HLA 형이 일치하는 형제로부터 동종 조혈모세포 이식을 받고 급성 이식편대숙주반응의 예방을 위해 단기간의 methotrexate와 cyclosporine의 병합요법을 시행하였다. 퇴원 후 외래에서 정기적인 진찰을 시행하였고 이식편대숙주반응을 의심할 만한 소견이

<접수일 : 2010년 10월 6일, 수정일 : 2010년 10월 18일, 심사통과일 : 2010년 10월 19일>

통신저자 : 강 성 욱

대전시 중구 대서동 640번지

충남대학교병원 내과

E-mail : kangsw@cnuh.co.kr

없이 cyclosporine 50 mg을 유지용량으로 복용중이었다. 골수이식 후 약 5개월이 경과한 후 그는 다시 벼 농사 등의 육체 노동을 시작하였으며, 약 한 달 뒤 양측 아래팔의 종창과 압통을 주소로 내원하였다. 발열과 근육통은 호소하지 않았으며, 레이노 현상도 없었다.

이학적 소견: 입원 당시 혈압 100/70 mm, 맥박 84회/분, 호흡 20회/분, 체온은 37.0°C이었고, 흉부나 복부의 이학적 검사에서 특이 소견은 없었다. 양측 아래팔에 손목의 내측부터 약 10 cm 상방까지 이어지는 발적과 압통을 동반한

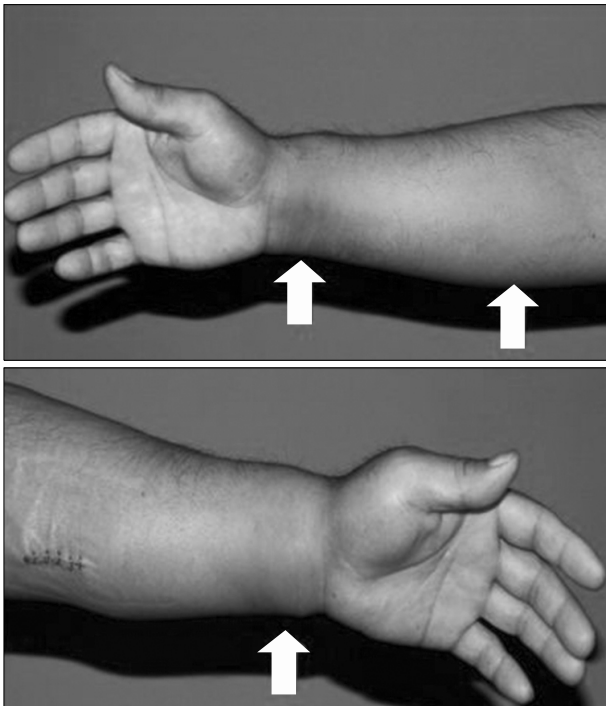


Figure 1. Induration and swelling of both forearm and wrist (arrow).

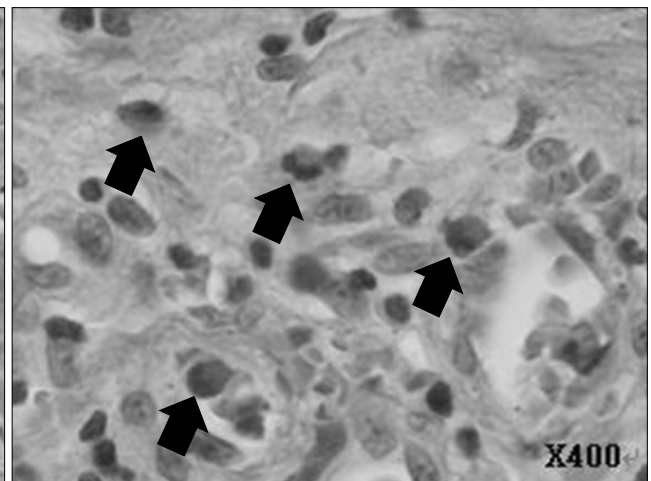
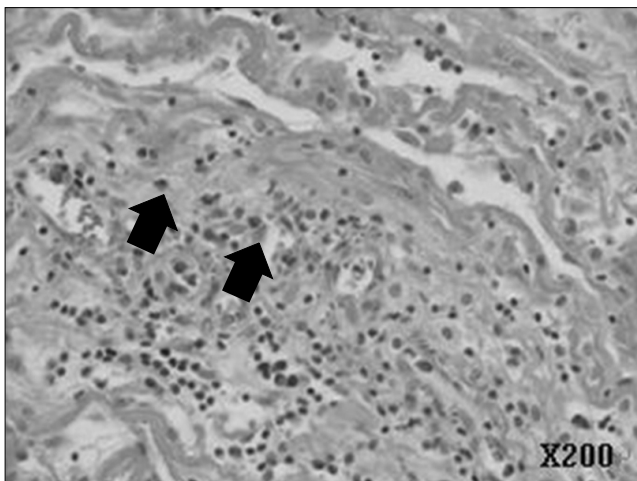


Figure 2. Forearm skin & muscle biopsy. Numerous eosinophils (arrow) and mononuclear cells were observed in fascia and muscle.

미만성의 경화와 비함요부종이 관찰되었다(그림 1). 양측 아래팔 이외에 몸통이나 하지 등에 발진은 없었다. 상지와 하지의 근력은 모두 정상이었다. 관절염이나 관절의 구축, 가락피부경화증은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 혈액검사에서 혈색소 9.6 g/dL, 백혈구 8,000 cells/ μ L (호산구 32.5%, 2,600 cells/ μ L), and 혈소판 260,000 cells/ μ L이었다. 내원 한 달 전, 피부 증상의 발생과 거의 동일한 시기에 말초혈액에서 호산구 증가증(호산구 22.5%, 1,630 cells/ μ L)이 관찰되었다. 혈청 생화학검사상 AST 45 U/L, ALT 37 U/L; LDH 583 U/L (200~400); CK 208.5 U/L (55~170), CRP 3.2 mg/dL (0~0.5)이었다. 혈청 면역글로불린은 IgA 115 mg/dL (84~438), IgG 1,345 (680~1,620), IgM 47 mg/dL (57~288)로 정상이었다.

치료 및 경과: 좌측 아래팔에서 시행한 전층 피부조직 생검에서 근막과 근육층에 호산구와 단핵구의 침윤을 동반

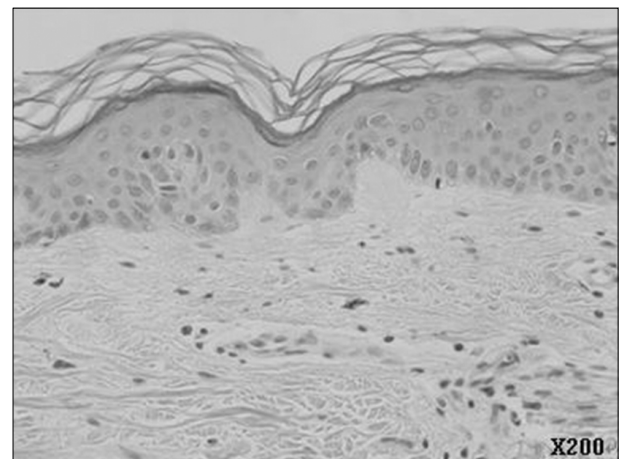


Figure 3. Buttock skin biopsy. Vacuolar degeneration of basal cells, dermal melanophages, sparse infiltration of perivascular mononuclear cell and eosinophils.

한 염증 소견이 관찰되어 호산구 근막염으로 진단하였다(그림 2). 입원 후 AST, ALT 치가 지속적으로 상승하여, 구강 점막과 둔부에서 추가적인 생검을 시행하였다. 생검 결과 기저세포와 멜라닌담색세포의 공포변성, 단핵세포의 혈관주위 침착이 관찰되어 만성 이식편대숙주반응에 부합하였다(그림 3). 환자는 prednisone 70 mg (1 mg/kg/day)과 cyclosporine 250 mg으로 치료를 시작하였다. 약 5일이 경과한 후 아래팔의 종창과 압통이 감소하였고 CK와 말초혈액의 호산구증가증도 정상화되었다. 퇴원 후 환자는 정기적으로 외래에 내원하여 진찰을 받았으며, 투약을 유지하였으나 아래팔의 경화는 완전히 호전되지 않았다. 그러나 이학적 검사와 검사실 소견은 정상이었기 때문에 prednisone의 용량을 5 mg/day까지 점차적으로 감량하였다. Cyclosporine은 감량하지 않고 250 mg으로 유지하였다. 1년 후 아래팔의 미만성 경화와 비함요부종의 크기가 증가하며, 손목 관절에 경도의 구축이 발생하였다. 추가로 시행한 피부 생검에서도 만성 이식편대숙주반응에 부합하는 소견이 지속되어 cyclosporine을 mycophenolate mofetil 2 g으로 변경하여 투약하였다.

고 찰

호산구 근막염은 피부경화증양의 피부병변에 동반된 말초혈액의 호산구증가증, 고감마글로불린혈증, 적혈구침강속도의 상승, 피부와 근막의 염증을 특징으로 하는 질환이다. 1984년에 Shulman이 최초로 보고한 이래 (1), 혈액학적 질환과 연관된 다양한 사례가 보고되었지만 (2,3), 호산구 근막염이 골수이식 후 발생한 증례는 드물고 (6-10), 대부분이 급성 또는 만성 이식편대숙주반응의 기왕력이 있고, 이로부터 장기간 경과 후에 호산구 근막염이 발생하였다. 본 증례는 골수이식 후, 호산구 근막염이 만성 이식편대숙주반응의 최초 소견으로 나타난 것을 조직학적으로 확인한 첫 증례이다. Van den Bergh와 Markusse가 보고한 두 환자와 Minciullo의 증례 중 1에는 동종골수이식 후에 발생한 호산구 근막염의 증례로 세 명 모두 급성 또는 만성 이식편대숙주반응의 기왕력이 있는 환자에서 호산구 근막염이 발생하였다 (6,7,9). Ustun과 Ho의 증례와 Miciullo 등의 증례 중 나머지 1에는 이식편대숙주반응의 기왕력이 없는 호산구 근막염을 보고하였으나 호산구 근막염 발생 당시, 이식편대숙주반응은 동반되지 않았다 (8,9). Ustun과 Ho가 보고한 증례는 급성 골수세포 백혈병으로 동종 조혈모세포 이식을 받고 1년 후에 호산구 근막염이 발생한 경우로 진단 전까지 이식편대숙주반응의 소견은 없었고, 저용량의 스테로이드 사용 후 병변은 소실되었다. 이 증례들에서는 이식편대숙주반응이 조직학적으로 확인되지 않아

호산구 근막염이 만성 이식편대숙주반응의 소견이라고 판단하지 않았다.

Janin 등은 일반적인 호산구 근막염과 달리, 골수이식 후 발생하는 호산구 근막염은 1) 2~3개월 내에 비교적 빠르게 진행하며, 2) 스테로이드와 보편적인 만성 이식편대숙주반응의 치료에 잘 반응하지 않고, 3) 영구적인 섬유증이나 관절의 경직과 구축을 초래하는 등 나쁜 예후를 보인다고 보고하였다 (10).

본 증례는 1) 만성 이식편대숙주반응의 소견이 없는 상태에서 호산구 근막염이 발생하였고, 동시에 만성 이식편대숙주반응이 구강 점막과 피부 생검에서 확인되었다는 점, 2) prednisone을 감량한 후 호산구 근막염이 악화된 점 등에서 다른 증례와 차이가 있다.

만성 이식편대숙주반응은 골수이식 환자의 30~50%에서 발생하며, 피부 병변은 약 70%에서 발생한다. 만성 이식편대숙주반응에서 근막염이 발생하는 기전은 피부 병변으로부터 진피의 림프구 침윤이 근막까지 확장되어 발생하는 것으로 알려졌다 (10). 이식과 무관한 호산구 근막염에서도 활발한 육체적 활동에 의해 질병이 유발되는데, 근막의 미세외상이 호산구의 활성화를 비롯한 염증 반응을 유발하고 상처 치유를 위한 섬유화가 이에 기여하는 것으로 판단하였다 (8,10). 호산구의 활성화는 세포용해와 탈과립을 유발하며 이 과정에서 분비된 인터루킨(IL)-6가 베타 전환성장인자(transforming growth factor-beta), IL-4, IL-13 등을 촉진하여 섬유화를 증가시키는 것으로 알려졌다 (12-14).

본 환자의 증례에서 초기에 발생한 아래팔의 부종과 발적을 봉와직염과 약진 등을 의심하여 cyclosporine을 약 1주일간 중단하고 항생제를 사용하며 경과 관찰하였는데, 이식 후 발생하는 호산구 근막염의 빠른 경과를 고려하였을 때, 피부조직 생검과 스테로이드 치료를 초기에 시작하였다면 질병의 경과가 호전되었을 가능성도 있다.

결론적으로 호산구 근막염은 만성 이식편대숙주반응의 한 형태로 다른 이식편대숙주반응의 다른 피부 소견과 달리, 관절의 경직과 구축을 초래할 수 있다. 따라서 골수이식을 받은 환자에서 호산구 근막염이 의심될 경우 반드시 근육과 근막을 포함하는 전층 피부조직 생검을 시행해야 한다.

요 약

호산구 근막염은 피부경화증양의 피부 병변에 동반된 말초혈액의 호산구증가증, 고감마글로불린혈증, 적혈구침강속도의 상승, 피부와 근막의 염증을 특징으로 하는 질환으로 일부 환자에서 혈액학적 질환이 선행하는 것으로 알려

저 있다. 드물게 골수이식 후에 발병하는 경우도 보고되었으며 이식편대숙주반응의 한 형태로 생각한다. 저자들은 동종 조혈모세포 이식 후 발생한 호산구 근막염의 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? *J Rheumatol* 1984; 11:569-70.
2. Michaels RM. Eosinophilic fasciitis complicated by Hodgkin's disease. *J Rheumatol* 1982;9:473-6.
3. Littlejohn GO, Keystone EC. Eosinophilic fasciitis and aplastic anaemia. *J Rheumatol* 1980;7:730-2.
4. Cetkovský P, Koza V, Cetkovská P, Svojgrová M. Successful treatment of severe Shulman's syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:637-9.
5. Kim SW, Rice L, Champlin R, Udden MM. Aplastic anemia in eosinophilic fasciitis: responses to immunosuppression and marrow transplantation. *Haematologia (Budap)* 1997; 28:131-7.
6. van den Bergh V, Tricot G, Fonteyn G, Dom R, Bulcke J. Diffuse fasciitis after bone marrow transplantation. *Am J Med* 1987;83:139-43.
7. Markusse HM, Dijkmans BA, Fibbe WE. Eosinophilic fasciitis after allogeneic bone marrow transplantation. *J Rheumatol* 1990;17:692-4.
8. Ustun C, Ho G Jr. Eosinophilic fasciitis after allogeneic stem cell transplantation: a case report and review of the literature. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1707-9.
9. Minciullo PL, Morabito F, Mandaglio R, Iacopino P, Gangemi S. Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune phenomena after bone marrow transplantation: report of two cases. *Clin Rheumatol* 2006;25:80-2.
10. Janin A, Socie G, Devergie A, Aractingi S, Esperou H, Vérola O, et al. Fasciitis in chronic graft-versus-host disease. A clinicopathologic study of 14 cases. *Ann Intern Med* 1994;120:993-8.
11. Endo Y, Tamura A, Matsushima Y, Iwasaki T, Hasegawa M, Nagai Y, et al. Eosinophilic fasciitis: report of two cases and a systematic review of the literature dealing with clinical variables that predict outcome. *Clin Rheumatol* 2007;26:1445-51.
12. Mori Y, Kahari VM, Varga J. Scleroderma-like cutaneous syndromes. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:113-22.
13. Pincus SH, Ramesh KS, Wyler DJ. Eosinophils stimulate fibroblast DNA synthesis. *Blood* 1987;70:572-4.
14. Noguchi H, Kephart GM, Colby TV, Gleich GJ. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in syndromes associated with fibrosis. *Am J Pathol* 1992;140:521-8.