



유방의 종괴로 발현된 항호중구세포질항체 음성 육아종 다발혈관염

김민교¹ · 허재형¹ · 천윤홍¹ · 조상영¹ · 고경혁^{2,4} · 김현옥^{1,4} · 김지은³ · 최혜영³ · 이상일^{1,4}

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 병리학교실², 영상의학과교실³, 건강과학연구원⁴

A Case of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-negative Granulomatosis with Polyangiitis Presenting as Breast Mass

Min Gyo Kim¹, Jae Hyeong Huh¹, Yun Hong Cheon¹, Sang Yeong Cho¹,
Gyung Hyuck Ko^{2,4}, Hyun Ok Kim^{1,4}, Ji Eun Kim³, Hye Yeong Choi³, Sang Il Lee^{1,4}

Departments of Internal Medicine¹, Pathology², Radiology³ Institute of Health Science⁴, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is a disease characterized by a granulomatous necrotizing vasculitis of the small vessels, along with the presence of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), serologically. GPA is a multi-system disease, in which the diagnosis is frequently based on respiratory and renal manifestations, with rare breast invasion. To date, several cases of breast invasion by GPA have been published, and most cases have been positive for

ANCA. However, ANCA-negative forms of breast invasion by GPA are extremely rare and have not been reported in Korea thus far. Therefore, we report a case of ANCA-negative GPA in a 70-year-old woman, who was initially presented with a localized palpable mass in the left breast.

Key Words. Granulomatosis with polyangiitis, Antibodies, Antineutrophil cytoplasmic, Breast

서 론

육아종 다발혈관염은 특징적인 병리소견인 육아종성 병변과 괴사성 혈관염 소견을 보이는 원인 미상의 자가 면역성 질환이다 (1). 주로 침범하는 장기는 폐와 신장이지만 신체의 모든 장기를 침범 할 수 있는 것으로 알려져 있다 (2). 미국류마티스학회(American College of Rheumatology) 진단 기준에 의하면 1) 5개 이상의 적혈구 또는 적혈구원주를 포함하는 요침전물, 2) 결절, 공동, 고정된 침윤 등을 보이는 비정상적인 흉부방사선 영상, 3) 조직검사 결과 육아종성 염증, 4) 구강궤양 또는 코 분비물의 네 가지 조건 가운데 두 가지 이상을 만족할 때 육아종 다발혈관염을 진단

할 수 있으며 민감도는 88.2%, 특이도는 92%로 알려져 있다 (1). 이러한 육아종 다발혈관염은 드물게 유방을 침범할 수 있으며 국외에는 다수의 증례가 보고되었다 (3). 그러나 항호중구세포질항체(Antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 음성을 보이면서 유방을 침범한 육아종 다발혈관염은 드물며, 특히 국내에서는 아직까지 보고된 예가 없다. 이에 저자들은 유방의 종괴로 내원한 환자에서 조직검사로 진단된 항호중구세포질항체 음성 육아종 다발혈관염 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이다.

<Received : July 11, 2013, Revised (1st: September 25, 2013, 2nd: September 25, 2013), Accepted : October 11, 2013>
Corresponding to : Sang Il Lee, Department of Internal Medicine, Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, 90, Chilam-dong, Jinju 660-702, Korea. E-mail : glodgu@gnu.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

환 자: 70세, 여자

주 소: 내원 1개월 전부터 발생한 유방의 종괴

현병력: 내원 1개월전부터 미열과 관절통 등 전신 증상과 함께 왼쪽 유방에 종괴가 만져지면서 국소적인 발적에 동반되어 2차 병원을 방문하였고, 유방암을 감별하기 위해 시행한 절제 생검에서 혈관염이 의심되어 본원으로 전원되었다.

과거력 및 사회력: 특이 사항 없음

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 64회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 37.0°C였다. 두경부 진찰 결과 결막의 창백이나 공막의 황달 소견은 관찰되지 않았고 경정맥 울혈이나 경부 림프절이 촉진되는 소견은 보이지 않았다. 심음은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았으며 호흡음은 정상이었다. 좌측 유방에는 국소적 발적을 동반한 종괴가 촉진되었다. 복부는 부드러웠으며 장음은 정상 이었고 복부에 압통 및 반사 압통은 보이지 않았다. 상지 및 하지의 오목 부종이나 신경학적 이상 소견도 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 $14,280/\text{mm}^3$, 혈색소 12.3 g/dL, 혈소판 $680,000/\text{mm}^3$ 이었다. 적혈구 침강 속도는 67 mm/hr (정상 0~20), C-반응 단백은 21.03 mg/dL (정상 0~0.5)이었고, B형 간염 항원(HBs Ag) 및 C형 간염 항체(HCV Ab)는 음성이었다. 일반화학검사에서 요질소(BUN) 16.5 mg/dL (정상 6~20), 크레아티닌(Creatinine) 0.66 mg/dL (정상 0.5~0.9), 전해질은 Na^+ 137.8 mmol/L, K^+ 4.4 mmol/L, Cl^- 99.9 mmol/L이었다. 간기능 검사에서 AST 20 U/L (정상 0~37), ALT 35 U/L (정상 0~41), ALP 238 U/L (정상 35~130), 총 빌리루빈은 0.26 mg/dL (정상 0~1.2), 총 단백질과 알부민은 각각 6.4 g/dL (정상 6.6~8.7), 3.2 g/dL (정상 3.5~5.2)로 측정되었다. 소변검사에서

단백뇨는 없었으며 요현미경검사 결과 적혈구 50~99개로 혈뇨가 관찰되었다. 항핵항체는 1 : 80이었고, 항호중구세포질항체는 음성이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 방사선 사진 및 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 육아종은 관찰되지 않았으며 두경부 검진 및 부비동 방사선 검사에서도 특이소견은 없었다. 유방 초음파에서 좌측 1시 방향으로 유두에서 4 cm 떨어진 부위와, 2시 방향으로 유두에서 4 cm 떨어진 부위에서 소량의 액체저류소견과 좌측 5시 방향으로 유두에서 6 cm 떨어진 부위, 우측 3시 방향으로 유두에서 1 cm에서 10 cm 떨어진 부위까지 혈관벽의 비후와 주위 피하지방에 에코발생도(echogenicity)가 증가된 소견이 관찰이 관찰되었다(Figure 1A).

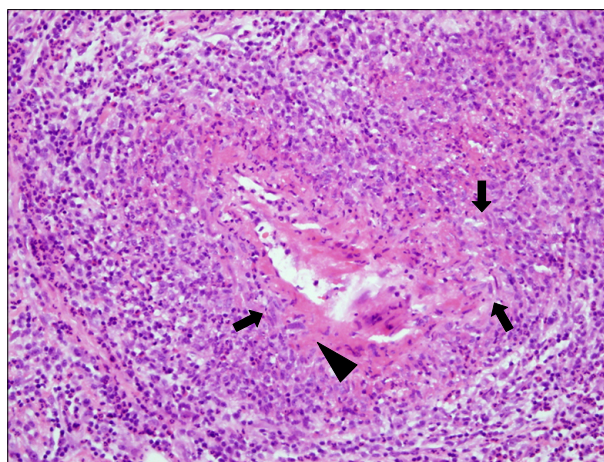


Figure 2. Histopathologic specimen of the breast demonstrates granulomatous inflammation in the small artery, media (arrow) and fibrinoid necrosis with neutrophilic infiltration in small artery, intima (arrow heads) (Hematoxylin and eosin, original magnification $\times 200$).

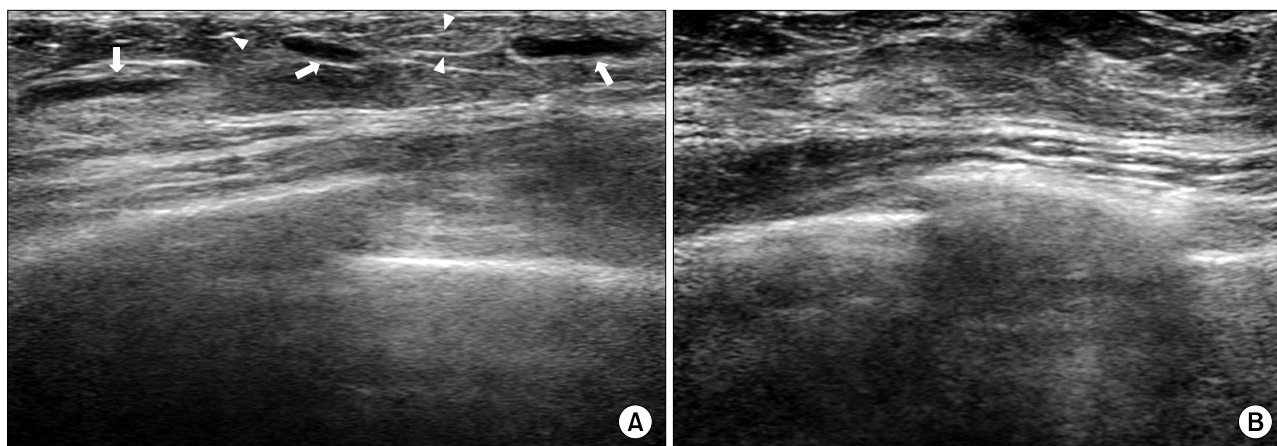


Figure 1. (A) Breast ultrasonography shows the lesion which is the prominent superficial vessels with diffuse wall thickening (arrows) and increased echogenicity of subcutaneous fat, surrounding them (arrow heads). (B) Follow-up breast ultrasonography after treatment shows the lesion is replaced by normal vessel conditions and does not obtain increased echogenicity of subcutaneous fat anymore.

조직검사 소견: 유방 초음파 유도하에 시행한 생검검사에서 소동맥의 혈관 중막의 육아종성 염증과 혈관 내막의 호중구 침착, 섬유소양 괴사가 동반된 소견이 관찰되었다(Figure 2).

치료 및 경과: 진단 이후 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 50 mg과 메토틱렉세이트(methotrexate) 7.5 mg으로 치료를 시작하였고, 투약 이후 발열 및 전신통 등의 전신 증상이 호전되었고 추적 유방 초음파 검사 결과 유방의 병변이 호전되었다(Figure 1B). 혈액 검사에서 적혈구 침강 속도 28 mm/hr, C-반응 단백질은 2.7 mg/dL로 호전을 보였고 혈뇨도 검출되지 않아서 퇴원하였다. 현재 메토틱렉세이트를 투약하면서 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

육아종 다발혈관염은 특징적으로 육아종을 형성하며 괴사성 혈관염을 동반하고 다양한 장기를 침범하는 자가면역질환이다 (4). 주로 40~50대에서 주로 발생하지만 소아에서부터 노인까지 다양한 연령층에서 나타날 수 있으며 미국의 경우 유병률은 3.0/100,000으로 알려져 있다 (5). 육아종 다발혈관염은 주로 호흡기계 및 신장을 침범하지만 안구, 관절, 피부, 신경계, 소화기계, 심장, 관절 등을 침범할 수 있으며 유방을 침범하는 경우는 드물며 전체 육아종 다발혈관염 환자의 2.3% 정도로 보고되고 있다 (6,7).

유방의 종괴가 전신 증상과 동반되어 나타날 경우 악성 종양, 유육종증, 결핵, 매독, 진균 감염, 괴사성 유방염, 혈관염 등의 다양한 질환의 감별이 필요하고 알려져 있다 (8,9). 또한 혈관염 가운데 결절다발동맥염의 경우 국소적인 유방의 종괴 형태로 발현 될 수 있으며, 이 경우 발열, 피로감, 체중감소, 관절통, 전신통과 같은 전신증상을 동반하지 않는 경우도 있고 유방암으로 오인될 수 있어 확진을 위해서는 조직 검사가 필요하며 조직 검사에서는 소동맥 또는 중형동맥의 섬유소양 괴사가 혈관벽을 분절상으로 침범하는 것이 관찰 된다 (10). 이러한 다양한 원인 질환과 국소적인 종괴의 형태로 발현하는 다른 종류의 혈관염과 감별 진단을 위해서는 조직 검사가 필요하며 본 증례에서는 유방 조직 검사에서 소동맥의 혈관 중막의 육아종성 염증과 혈관 내막의 호중구 침착, 섬유소양 괴사가 동반된 소견이 관찰되어 육아종 다발혈관염으로 진단되었다.

항호중구세포질항체는 육아종 다발혈관염과 같은 특발성 괴사 소혈관 침범 혈관염에서는 민감도와 특이도가 높으며, 전신적 증상을 보인 경우 양성율은 약 90%로 보고되고 있다 (4). 비록 항호중구세포질항체가 육아종 다발혈관염을 진단하는데 효용도가 높다고 알려져 있으나 미국 류마티스학회 분류에서도 진단에 필수적인 요소로 언급하고 있지 않으며, 국소적 증상만 있는 경우 양성율은 60% 정도로 알려져 있다 (4). 본 증례 역시 혈액 검사에서 항호중구세포질항체는 음성 소견을 보였으나 유방 조직 검사

에서 확인된 육아종성 혈관염 소견과 소변검사에서 현미경적 혈뇨소견을 보여 미국 류마티스학회 진단 기준 가운데 두 가지를 만족하여 육아종 다발혈관염으로 진단하였다 (1).

초음파검사는 류마티스 질환의 진단 및 평가에 많이 사용되며, 최근에는 혈관염의 진단에도 이용되고 있다 (11,12). 특히 대혈관을 침범한 혈관염에서 유용성은 많이 알려져 있으며 흔히 혈관벽의 비후, 에코발생도의 증가 및 혈관주위의 침윤소견을 보인다 (12). 본 증례에서 시행한 유방 초음파검사 결과 혈관벽의 비후와 주위 피하지방에 에코발생도가 증가된 소견이 관찰되어 혈관염이 의심되어 조직검사를 시행하였고 육아종 다발혈관염을 진단하였다. 육아종 다발혈관염은 정확한 진단을 위해서는 조직검사를 포함한 적극적인 검사를 빨리 시행하는 것이 환자의 예후에 매우 중요한데, 초음파검사는 유방종괴의 원인으로 혈관염을 의심 할 수 있도록 해주며 조직검사의 필요성을 제시해 주는 등 육아종 다발혈관염의 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

육아종 다발혈관염은 1950년대에는 뚜렷한 치료 방법이 없어 평균 생존률이 5개월밖에 되지 않았으나, 글루코코르티코이드와 사이클로포스파마이드의 병합요법이 표준 치료로 사용된 이후부터 약 75%의 관해율과 5년 생존률이 80%까지 증가되었다 (13,14). 그러나 불임, 감염, 혈구감소증, 출혈방광염, 암 등과 같은 사이클로포스파마이드 부작용으로 인해 최근에는 생명을 위협하는 주요 장기의 침범이 없는 초기 육아종 다발혈관염의 경우 치료에 글루코코르티코이드와 메토틱렉세이트를 병합하여 치료하는 방법이 소개 되었으며, 표준치료에 반응이 없는 난치성 육아종 다발혈관염의 경우 종양괴사인자 억제제와 CD20 단일항체의 항체인 리툭시맷의 사용이 시도되고 있다 (4,15). 본 증례의 경우 현미경적 혈뇨소견은 동반 되었지만 신기능 이상이 동반되지 않았고 다른 주요 장기를 침범한 소견은 관찰되지 않아서 글루코코르티코이드와 메토틱렉세이트의 병합요법으로 치료를 하였다. 환자는 투약 이후 발열 및 전신통과 같은 전신 증상과 함께 유방의 병변과 혈뇨가 호전되는 경과를 보였으며 혈액 검사에서 적혈구 침강 속도와 C-반응 단백질도 호전되었다.

요 약

육아종 다발혈관염은 드물게 유방을 침범하므로 유방의 종괴가 촉진 되는 경우 종양, 농양, 감염뿐만 아니라 혈관염도 감별진단으로 고려되어야 한다. 항호중구세포질항체의 경우 혈관염의 진단에 도움이 되나 국소적 증상만 있는 경우 음성으로 나타날 수 있어 정확한 진단을 위해서는 조직 검사가 필수적이다. 이에 저자들은 발열과 같은 전신 증상과 함께 유방의 종괴로 내원한 환자에서 육아종 다발혈관염을 진단하고 치료한 1예를 경험 하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이다.

References

1. 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.
2. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int* 2007;56:87-96.
3. Allende DS, Booth CN. Wegener's granulomatosis of the breast: a rare entity with daily clinical relevance. *Ann Diagn Pathol* 2009;13:351-7.
4. Lamprecht P, Gross WL. Wegener's granulomatosis. *Herz* 2004;29:47-56.
5. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, Sharp GC, Specks U, McDonald T, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002;29:309-16.
6. Lie JT. Wegener's granulomatosis: histological documentation of common and uncommon manifestations in 216 patients. *Vasa* 1997;26:261-70.
7. Travis WD. Common and uncommon manifestations of Wegener's granulomatosis. *Cardiovascular Pathology* 1994;3:217-25.
8. Neralić-Meniga I, Ivanović-Herceg Z, Mazuranić I, Puljić I, Zekan M, Gorecan M, et al. Wegener's granulomatosis of the breast. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:120-3.
9. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician* 2000;61:2371-8, 85.
10. Khalil HH, Marsden J, Akbar N, Gordon P, Roberts J, Schulte KM. Polyarteritis nodosa of the breast: presentation and management. *Int J Surg* 2009;7:446-50.
11. Schmidt WA, Seipelt E, Molsen HP, Poehls C, Gromnica-Ihle EJ. Vasculitis of the internal carotid artery in Wegener's granulomatosis: comparison of ultrasonography, angiography, and MRI. *Scand J Rheumatol* 2001;30:48-50.
12. Schmidt WA, Blockmans D. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:9-15.
13. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA* 2007;298:655-69.
14. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:572-81.
15. Dalkilic E, Alkis N, Kamali S. Rituximab as a new therapeutic option in granulomatosis with polyangiitis: a report of two cases. *Mod Rheumatol* 2012;22:463-6.