

영아기 Churg-Strauss Syndrome 1예

계명대학교 의과대학 소아과학교실, *병리과학교실, †영상의학과교실

손수민 · 김교일 · 박문호 · 강유나* · 이희정[†] · 황진복

A Case of Churg-Strauss Syndrome in Infancy

Su Min Shon, M.D., Kyo Il Kim, M.D., Moon Ho Park, M.D., Yu Na Kang, M.D.*,
Hee Jung Lee, M.D.[†] and Jin-Bok Hwang, M.D.

Departments of Pediatrics, *Pathology and †Diagnostic Radiology, Keimyung University
School of Medicine, Daegu, Korea

Churg-Strauss syndrome (CSS) is a disorder characterized by pulmonary and systemic small-vessel vasculitis, extravascular eosinophilic infiltration and hypereosinophilia; it is rarely diagnosed in the pediatric age group. We experienced a case of CSS in a male infant who had repeated symptoms of asthma with hypereosinophilia and transitory non-fixed pulmonary infiltrates on chest radiographs. He also had rectal bleeding in early infancy and multiple erosions with extravascular eosinophilic infiltrations in the sigmoid colon. We report a rare case of CSS in a 14-month-old infant and review the medical literature. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 10: 66~70)

Key Words: Churg-Strauss syndrome, Infant

서론

Churg-Strauss syndrome (CSS)은 만성적인 천식 증상을 보이는 성인에서 드물게 진단되는 전신형 괴사성 소혈관염(systemic necrotizing small-vessel vasculitis)으로¹⁾, 반복적인 천식, 고정되어 있지 않고 빠르게 변화하거나 혹은 일시적인 폐 침윤, 말초 혈액 호산구수 증가, 혈관 외 호산구 침윤, 단일 또는 다신경병증(mono-

neuropathy or polyneuropathy), 급만성 부비동염 등이 임상적 특징^{2,3)}이며, 영아의 경우 국외에서 1예가 보고된⁴⁾ 희귀한 질환이다. 저자들은 신생아기 이후 지속되는 말초 혈액 호산구 증가증을 보였던 영아를 장기 추적 관찰하던 중 고정되지 않는 폐 침윤을 동반한 반복적인 천식과 직장 출혈을 동반한 구불창자(sigmoid colon) 조직내 호산구 침윤을 보인 환아에서 진단기준²⁾을 이용하여 영아기 CSS로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환아: 유○○, 14개월, 남아

접수 : 2007년 1월 31일, 승인 : 2007년 2월 26일
책임저자 : 황진복, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783
E-mail: pedgi@korea.com

주 소: 7일간의 미열을 동반한 기침과 천명

현병력: 미열을 동반한 반복되는 천명과 기침으로 내원하였으며, 늑간 함몰을 동반한 호흡 곤란 증상을 보였다.

과거력: 생후 1개월경 말초 혈액 호산구 증가증과 직장 출혈로 시행한 내시경 및 조직 검사상 구불창자 부위의 미만성 병변과 심한 호산구 침윤(>30세포/고배율)이 관찰되었다(Fig. 1). 혈청 및 조직내 면역조직화학적 검사에서 거대세포바이러스, 헤르페스바이러스,

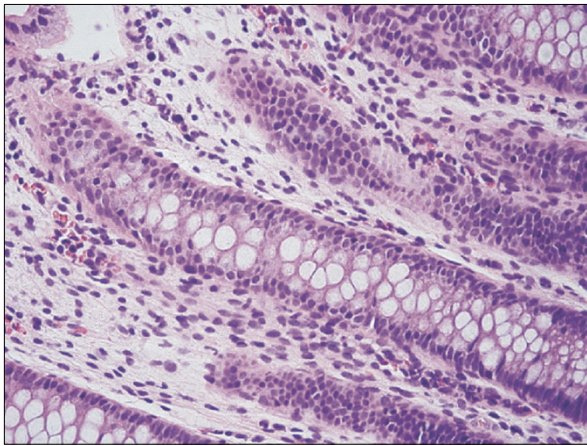


Fig. 1. Microscopic finding of the sigmoid colon biopsy specimen shows increased numbers of extravascular eosinophil infiltrations (>30 cells/HPF) (H&E stain, ×200).

Epstein- Barr 바이러스 등의 감염 소견은 관찰되지 않았다. 식품 단백질 유발성 직결장염(food protein-induced proctocolitis)을 의심하여 단백가수분해물(HA[®], Maeil Dairy, Korea), 아미노산 특수 분유(Neocate[®], SHS, UK)를 한달 가량 수유하였으나 혈변은 지속되는 상태였다. 만성 육아종병(chronic granulomatous disease)을 배제하기 위하여 dihydrorhodamine 123 fluorescence 검사를 시행하였으나 결과는 음성이었다. 추적 관찰 중 생후 3개월경 반복되는 천식, 크룹 등 호흡기 증상과 함께 말초 혈액 호산구 증가증과 고IgE 혈증의 소견을 보여 고IgE 증후군(hyper-IgE syndrome)을 의심하였고, 정주용 정맥 글로불린 투여⁵⁾ 후 혈변과 구불창자의 미만 및 호산구 침윤은 소실되었으나 호흡기 증상과 혈액 검사 이상 소견은 이후에도 지속 반복되었다. 당시 두피에 습진 모양의 피부염이 있어 조직 검사를 시행하였으나 호산구의 침윤은 없는 상태로 고IgE 증후군은 배제되었다⁶⁾. 내원 1개월 전 호흡곤란을 동반한 천식 증상과 함께 말초 혈액 호산구수의 증가에 비례하는 불투명 유리 모양의 심한 폐 침윤이 나타나 입원하였으며 정주용 스테로이드 사용 후 임상 증상과 혈액 및 방사선 검사 소견의 급격한 호전을 보여 퇴원하였다.

가족력: CSS 혹은 특기할 자가 면역 질환의 병력은 없었다.



Fig. 2. On admission, reticulo-granular patterns were seen in the both lung fields (A) and peripheral blood eosinophil count was 3,470/mm³. After steroid was used for 4 days, there was much improvement of the haziness in the both lungs (B), and peripheral blood eosinophil count was normalized.

Table 1. Diagnostic Criteria* and Definitions Used for the Classification of Churg-Strauss Syndrome²⁾

Criterion	Definition
Asthma	History of wheezing or diffuse rales on expiration
Eosinophilia	Eosinophilia >10% on WBC count
Mononeuropathy or polyneuropathy	Development of mononeuropathy, multiple mononeuropathy attributable to vasculitis
Pulmonary infiltration non-fixed	Migratory or transitory pulmonary infiltrates on radiographs
Paranasal sinus abnormality	History of acute or chronic paranasal sinus pain or tenderness or radiographic opacification
Extravascular eosinophils	Biopsy, including artery, arteriole, or venule, showing accumulation of eosinophils in extravascular area

*Require 4 or more of the 6 items.

진찰 소견: 입원 당시 활력 징후는 맥박수 120회/분, 호흡수 52회/분, 체온 36.1°C이었다. 청색증, 늑간 함몰 소견이 관찰되었고 흉부 청진에서 양측 폐야의 폐음 감소와 호기성 천명이 들렸으나, 심음은 정상이었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 혈색소 10.1 g/dL, 백혈구 18,080/mm³ (다핵구 67%, 림프구 8%, 호산구 19.2% [3,470/mm³]), 혈소판 89,000/mm³이었고, 혈청 IgE 906 IU/mL, 혈구 침강 속도 56/27 mm/hr와 CRP 2.92 mg/dL으로 증가 소견을 보였으며, p-ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 1,799 AAU, c-ANCA 1,643 AAU로 증가 소견이 관찰되었다. 항핵항체(anti-nuclear antibody) 양성소견과 류마티스양 인자(rheumatic factor) 202 mIU/mL로 증가 소견을 보였다. 대변 검사는 정상 소견으로 기생충 총란 등은 관찰되지 않았다.

흉부 방사선 촬영 소견 및 치료: 흉부 방사선 촬영에서 1개월 전 입원했을 때와 같이 불투명 유리 모양으로 폐 침윤 소견이 관찰(Fig. 2A)되었고, 정주용 스테로이드를 사용하여 4일 만에 말초 혈액 호산구수(총 백혈구수의 0.6%, 130/mm³)의 감소와 함께 빈호흡, 천명 그리고 흉부 방사선 병변의 급격한 호전(Fig. 2B)을 보였다.

진 단: 미국 류마티스 학회의 진단 기준²⁾(Table 1)을 근거로, 말초 혈액 호산구수의 증가, 반복적인 천명을 동반하는 천식, 흉부 방사선 상의 일시적이고 고정되지 않는 폐 침윤 소견, 구불창자 조직의 혈관 외 호산구 침윤 소견을 종합하여 진단 기준 6개 중 4개를 만족하여 CSS의 진단에 합당하였으며, 이와 더불어 혈액 검

사상 p-ANCA와 c-ANCA도 증가되어 확진⁷⁾되었다.

경 과: 생후 16개월까지도 동일한 임상 양상이 반복되어 저용량 스테로이드 지속 요법, 고용량의 정주용 스테로이드, 정주용 면역 글로불린, cyclosporine의 추후 사용을 고려 중이다.

고 찰

본 증례는 영아기에 말초 혈액 호산구 증가를 지속적으로 보이던 환아에서 반복적인 천식과 고정되지 않고 변화하는 심한 폐 간질 침윤을 보여 CSS로 의심하고 진단된 경우로, 진단까지의 경과 관찰에서 몇 가지 특기할 사실이 있다.

첫째, 경과 초기에 말초 혈액 호산구 증가증과 고IgE 혈증 소견을 보여 고IgE 증후군을 의심하였으나 추적 관찰을 진행하는 동안 고IgE 증후군의 중요 진단 기준인 반복적인 피부 병변이나 세균성 폐렴 소견은 관찰되지 않았으며, 두피에 발생한 피부 병변의 조직 검사에서 고IgE 증후군의 중요한 조기 진단 근거로 제시된⁶⁾ 호산구 침윤이 없어 고IgE 증후군은 배제되었다.

둘째, 어린 영아기의 직장 출혈 소견과 구불창자 조직 검사상 호산구의 침윤을 보여 식품 단백질 유발성 직결장염을 의심하여 단백 가수분해물과 아미노산 특수 분유를 수유하게 하였으나 반응이 없었고, 바이러스성 감염도 배제되었으며, 만성적인 대장내 호산구 침윤을 보이는 만성 육아종성 질환도 배제되었다. 그러나 정주용 면역 글로불린에 직장 출혈이 소실된 점이 CSS 치료에서도 정주용 면역 글로불린이 효과를 보인다는

보고⁸⁾가 있어 CSS의 치료 경과로 추정하였다.

셋째, 이후 반복되는 천식 증상과 심한 폐 간질 침윤 소견이 말초 혈액 호산구수의 증가와 비례하여 유발되었으며 스테로이드에 빠르게 반응하여 증상 및 검사 소견의 호전을 보여 CSS를 의심하게 되었으며, 함께 시행한 검사상 p-ANCA와 c-ANCA가 강양성으로 나타나 진단적 가능성⁷⁾이 더욱 높아졌다.

본 증례와 유사하게 Tomac 등⁴⁾은 2세 남아에서 영아기 CSS를 보고한 바 있다. 생후 4개월 이후부터 반복되는 천명과 고열, 호흡 곤란이 있었으며 당시 폐 침윤 소견과 10% 이상의 말초 혈액 호산구 증가증과 류마티스양 인자에 양성을 보였으며, 양 하지에 보인 홍반성 결절 부위의 피부 조직 검사상 혈관 외 호산구 침윤 소견이 보여 CSS로 진단하고 경구용 스테로이드로 치료하여 호전을 보인 증례를 보고한 바가 있다. 본 증례와 마찬가지로 연령이 증가하면서 CSS를 만족하는 진단 기준이 점차 충족되어 가는 임상 경과를 보였으며, 혈관 외 호산구 침윤의 증거를 피부 병변에서 확인하고 진단되어, 위장관 출혈과 구불창자 조직내 호산구 침윤을 보인 본 증례와 차이를 보인다. 따라서 영아기의 희귀한 질환인 CSS는 임상 경과의 장기적인 추적 관찰을 통하여 나이가 들면서 점차 발현하는 다양한 임상 소견들을 종합하여야 진단이 가능할 것으로 판단된다.

소아 연령에서 말초 혈액 호산구 증가증을 동반하는 폐 침윤 증후군(pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes)의 임상적 접근 알고리즘에 대하여 Oermann 등⁹⁾이 보고한 바 있다. 병력과 신체 검사로 약물 등의 사용 병력을 확인하고, 폐 침윤이 있는 환아에서 말초 혈액 호산구 증가증이 동반되는 경우와 동반되지 않은 경우로 분류하여, 말초 혈액 호산구 증가증이 있는 경우는 대변 검사로 기생충의 감염을 배제하고, 폐 외 증상이 있는 경우는 CSS와 고 호산구 증후군(hyper-eosinophilic syndrome)을 의심해 보아야 하며, 폐 외 증상이 없는 경우는 기관지 폐포 세척을 시행하여 호산구 증가증이 있는 경우는 만성 호산구성 폐렴(chronic eosinophilic pneumonia)이나 약물에 의한 것으로 생각해 볼 수 있고 그렇지 않은 경우는 폐 조직 검사를 시행하여야 한다고 제안하였다. 이 알고리즘을 이용하여 본 증례는 특기할 약물을 사용한 병력없이 말초 혈액 호산구 증가증을 동반하였으나 대변 검사에서 이상 소견은

없었으며, 폐 침윤 소견과 함께 폐 외 증상으로 직장 출혈을 보여 고호산구 증가증과 CSS에 합당한 경과를 취하였으며, 이에 진단 기준을 이용하고 ANCA 검사로 보완하여 CSS로 확진되었다.

CSS는 Abril 등³⁾의 보고에 따르면 성인에서 주로 반복되는 천식이 있는 경우 진단되는 전신성 괴사성 소혈관염으로 폐, 말초 신경, 피부, 드물게는 심장, 신장, 위장관계의 소혈관에 염증을 일으키기도 하며, 천식, 부비동염의 알레르기 증상도 동반하는 질환이다. 1990년 발표된 미국 류마티스 학회의 CSS 진단 기준²⁾으로 진단이 가능하며, 검사 소견 상 pANCA가 67~70%에서 양성 소견을 보이게 된다. 성인에서 전형적으로 진행되는 경과를 3기로 나누어 볼 수 있는데, 전구기에는 점차 심해지는 반복적인 천식과 일반적 치료에 반응하지 않으며 3~8년, 길게는 30년간 혈관염이 지속되며, 제2기에는 호산구 침윤이 폐와 그 외 장기에 나타나게 되고 폐 침윤은 결절성 비대칭적으로 나타나며 말초 혈액 호산구 증가증이 나타나게 된다. 제3기에는 전신성 혈관염의 시기로 말초 신경, 위장관, 피부, 심장, 신장 등의 타 장기 혈관염이 같이 유발되며 심근염 또는 심내막염 등으로 절반의 환자에서 사망하게 된다^{2,10)}. 그러나 본 증례는 반복적인 천식 증상 전에 말초 혈액 호산구 증가증과 함께 구불창자 조직내 호산구 증가증이 먼저 발견되고, 이후 수개월내에 진행된 천식 증상과 고정되지 않는 폐 침윤 소견을 보여 성인에서 보이는 일반적인 CSS의 경과와는 달라 향후 영아기의 CSS에 대한 자료 수집과 성인과의 비교가 필요할 것으로 판단된다.

CSS의 감별 진단으로 ANCA 양성 소혈관염들과 감별이 필요한데 Frankel 등¹¹⁾의 보고에 의하면 전형적으로 상기도 괴사성 병변을 일으키며, 호산구의 폐 침윤이 없는 Wegener 육아종증과 폐 침윤에 비해 신장 침범이 흔하며 육아종이 없는 침윤이 나타나는 현미경적 다발 혈관염(microscopic polyangiitis)과 감별해야 한다. 본 증례에서는 상기도의 괴사성 병변이 없었으며, 폐 침윤을 보이고, 신장 기능에 특별한 합병증을 관찰할 수 없어 이들 질환은 배제되었다.

CSS의 치료는 초기 치료로 경구용 저용량 스테로이드 지속요법으로 1개월 사용 후 5개월간 감량하거나, 고용량 스테로이드 치료를 할 수 있으며, cyclopho-

sphamide를 경구용으로 1년간, 또는 정주용으로 매 3~4주 기간으로 6개월간 사용하거나, azathioprine을 경구용으로 6개월간 사용하거나 methotrexate를 사용할 수 있다¹²⁾. Danieli 등⁸⁾은 혈장 교환술과 정주용 면역 글로불린을 사용하여 장기 예후에 도움이 되었다고 보고한 바 있다.

지속적인 말초 혈액 호산구 증가와 함께 천식, 크룹 등 호흡기 증상의 반복을 보인 영아에서 빠른 시간 내에 악화와 호전을 반복하는 일시적이고 고정되지 않은 폐 침윤 소견, 영아 초기의 호산구 침윤성 대장염의 출현과 정주용 정맥 글로불린에 호전을 보인 점 등의 병력과, p-ANCA와 c-ANCA의 증가 소견 등이 있어 영아기 CSS로 진단된 1예를 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 말초 혈액 호산구수 증가, 반복적인 천식, 고정되지 않은 폐 침윤, 그리고 위장관 출혈 및 혈관의 호산구 침윤을 보인 영아에서 p-ANCA와 c-ANCA의 증가 소견과 스테로이드 사용 후 증상과 검사 소견이 급격히 호전을 반복적으로 보이는 임상 소견을 근거로 진단된 영아기 CSS 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
- 2) 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.
- 3) Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003;33:106-14.
- 4) Tomac N, Yuksek M, Kunak B, Ertan U, Igde M. Churg-Strauss syndrome: a patient report in infancy. *Clin Pediatr* 2003;42:367-70.
- 5) 최윤지, 이동일, 김홍배. 고면역글로불린 E 증후군에서 intravenous immunoglobulin을 치료에 사용한 1례. *소아과* 2001;44:1301-4.
- 6) Chamlin SL, McCalmont TH, Cunningham BB, Esterly NB, Lai CH, Mallory SB, et al. Cutaneous manifestations of hyper-IgE syndrome in infants and children. *J Pediatr* 2002;141:572-5.
- 7) Guillevin L, Visser H, Noel LH, Pourrat J, Vernier I, Gayraud M, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B virus infection and Churg-Strauss syndrome: 62 patients. *J Rheumatol* 1993;20:1345-9.
- 8) Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churge-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1649-54.
- 9) Oermann CM, Panesar KS, Langston C, Larsen GL, Menendez AA, Schofield DE, et al. Pulmonary infiltrates with eosinophilia syndromes in children. *J Pediatr* 2000;136:351-8.
- 10) Hunsaker JC, O'Connor WN, Lie JT. Spontaneous coronary arterial dissection and isolated eosinophilic coronary arteritis: Sudden cardiac death in a patient with a limited variant of Churg-Strauss syndrome. *Mayo Clin Proc* 1992;67:761-6.
- 11) Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006;129:452-65.
- 12) Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, Selva A, Huguet P, Alijotas J, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001;40:763-71.