계명의대학술지 제33권 1호
Keimyung Med J
Vol. 33, No. 1, June, 2014

위장관 증상으로 발현한 과호산구 증후군 청소년 1례

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 소아청소년과, 진단검사의학과[1], 병리과[2]

김동빈·임진아·박상규·김성률[1]·최혜정[2]·김준성

Hypereosinophilic Syndrome Presenting with Gastrointestinal Symptoms in an Adolescent

Dong Bin Kim, M.D., Gina Lim, M.D., Sang Kyu Park, M.D., Sung Ryul Kim[1], M.D.,
Hye Jung Choi[2], M.D., Joon Sung Kim, M.D.

Departments of Pediatrics, Laboratory Medicine[1] and Pathology[2],
Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

Abstract

Hypereosinophilic syndrome (HES) is defined as peripheral eosinophilia, organ involvement of eosinophils and exclusion of other disorders or dysfunction. HES is subclassified as myeloproliferative variant, T-lymphocytic, overlap, idiopathic, familial and associated type according to the new classification using molecular and immunologic markers. HES presenting with gastrointestinal symptoms is very rare but characterized by peripheral eosinophilia, eosinophilic infiltration of the gastrointestinal tract with other organs such as liver and bone marrow. We report a rare case of idiopathic HES in 18-year-old adolescent who presented with gastrointestinal symptoms including abdominal pain, diarrhea and ascites which resolved rapidly with corticosteroid therapy. HES should be included in the differential diagnosis of abdominal pain and ascites in children and adolescents.

Key Words : Ascites, Eosinophilic gastroenteritis, Gastrointestinal tract, Hypereosinophilic syndrome, Steroid

교신저자: 김준성, 682-714 울산광역시 동구 방어진순환도로 877, 울산대학교병원 소아청소년과
Joon Sung Kim, M.D., Department of Pediatrics, Ulsan University Hospital
877 Bangeojin sunhwandoro, Dong-gu, Ulsan 682-714, Korea
Tel : +82-52-250-7060 E-mail : drkimjs@daum.net

서 론

과호산구 증후군(hypereosionophilic syndrome)은 다른 원인 질환이 없이 말초 혈액 호산구증가증과 함께 간비 종대, 여러 장기들에 호산구의 침범으로 인한 임상 증상이 나타나는 것을 특징으로 한다[1]. 1975년 Chusid 등[2]은 과호산구 증후군의 세 가지 진단기준으로 1) 6개월 이상 말초 혈액에서 1,500/μL 이상의 호산구증가증이 지속되거나 6개월 미만이라도 호산구증가증과 함께 사망한 경우, 2) 알레르기질환이나 기생충 감염 등 다른 호산구 증가의 원인이 없으며, 3) 심장, 폐, 간, 중추신경계 등 영향을 받은 장기의 증상 및 징후가 있는 경우 등을 제안하였다.

과호산구 증후군은 환자의 임상 양상과 분자면역학적 표지자들을 이용한 새로운 분류법을 통해서 골수증식 변이형(myeloproliferative variants), T-림프구성(T-lymphocytic), 중첩형(overlap), 특발성(idiopathic), 연관형(associated), 가족성(familial) 등의 아형으로 세분화되었다[3-5].

소아 청소년기에 발생하는 과호산구 증후군의 유병률은 아직까지 명확히 밝혀지지 않았으며, 1999년부터 2011년 사이에 18세 이하의 소아 청소년 중에 Chusid 등[2]의 진단기준을 만족하는 과호산구 증후군 증례는 33례에 불과하였다[6]. 게다가 과호산구 증후군의 진단기준에 부합하면서 위장관 증상이 주 증상으로 발현하는 증례는 매우 드문데, 이 경우 대부분은 중첩형이나 특발성 과호산구 증후군으로 분류된다[7]. 위장관 증상은 호산구가 침범된 위장관의 부위와 그 침범 정도에 따라서 다양하며 스테로이드 치료에 대한 반응은 비교적 좋은 편이다[7,8]. 저자들은 복통과 설사, 복수 등의 위장관 증상을 주소로 내원한 18세 청소년에서 발생한 과호산구 증후군 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

18세 남자 청소년이 3주 동안의 복통과 설사를 주소로 본원 소아청소년과로 내원하였다. 환자는 과거력상 9년 전인 9세에 우측 측두엽 악성 뇌교종이 발견되어 종양 제거 수술과 뇌실-복강 단락술, 항암요법 및 방사선 치료를 받고 12세에 완치 판정을 받았으며 수술 후에 발생한 뇌하수체 기능저하증과 지방간에 대해서 본원을 통해 정기적으로 추적 관찰 중이었고, 그 외에 특이한 알레르기 질환의 과거력이나 가족력은 없었다. 내원 당시에 환자의 전신 상태 및 생체 징후는 양호하였으며 공막에 황달 없었고 결막은 창백하지 않았고 외이도, 고막에 특이소견 보이지 않았으며 인두 발적 및 경부 림프절 비대도 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 호흡음, 심음 모두 정상 범위였다. 복부팽만 소견이 뚜렷하게 관찰되었으며 복부 둘레는 77 cm 이었고 청진상 장음이 항진되었으나 압통이나 반발통은 호소하지 않았으며 간은 우측 늑골하연에서 4 cm까지 만져졌으나 비장 비대는 없었다. 이외의 신체 진찰상 특이소견 관찰되지 않았으며 신경학적 검사도 정상이었다. 내원 당시 말초 혈액 검사상 백혈구 53,470/μL(호산구 72%, 절대 호산구수 38,500/μL)로 절대 호산구의 수가 증가되어 있었으며 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판 359,000/μL였다. 혈청 생화학 검사에서 총단백 6.9 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 아스파라진산 아미노전이효소/알라닌 아미노전이효소 36/63 IU/L, 총/직접형 빌리루빈 0.4/0.1 mg/dL, 아밀라제/리파제 17/16 IU/L로 특이소견 없었으며 혈청 전해질 검사도 정상 범위였다. 말초 혈액 도말검사에서 호산구가 79%로 현저하게 증가되어 있었으나, 적혈구와 혈소판은 특이소견이 없었고 악성 종양을 시사하는 소견이나 비정상적인 세포도 관찰되지 않았다(Fig. 1A). 대변검사에서 기생충이나 충란, 백혈구, 적혈구 등은 발견되지 않았고 배양검사도 정상이었다. 골수 도말 검사와 골수 생검에서는 조혈세포들이 풍부하고 68%까지 증가된 호산구와 호산구 전구세포들이 다량 관찰되었으며 모세포는 보이지 않았다(Fig. 1B). 복수 천자 검사에서 아데노신 디아미나제 16.2 IU/dL, 적혈구 15,200/μL, 백혈구 6,080/μL였으며 이중 호산구가 92%(5,594/μL)로 대부분을 차지하고 있었으며 배양 검사는 음성이었다(Fig. 1C). 혈액 검체를 이용한 염색체 검사는 46, XY로 정상

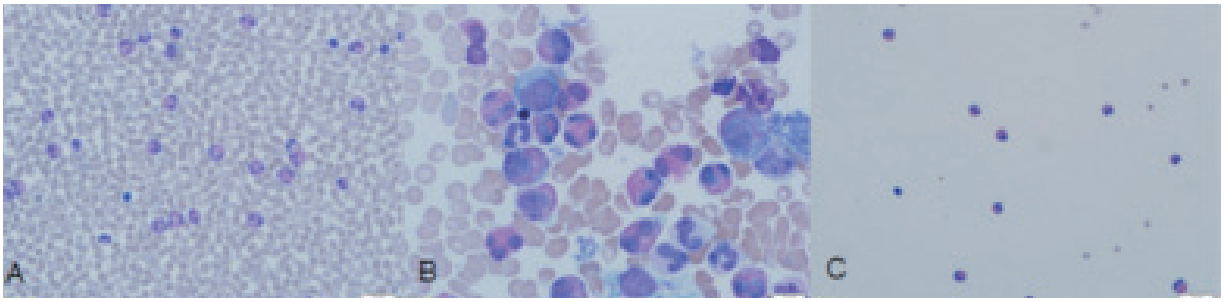

Fig. 1. (A) Peripheral blood smear shows the elevation of the white blood cells which are due primarily to eosinophils (Wright stain, ×200). (B) Bone marrow aspiration smear shows markedly elevated eosinophils of 68% with no blast cell (Wright stain, ×1,000). (C) Ascitic fluid showing increased number of eosinophils (Wright stain, ×200).

소견이었다. 흉부 CT 검사는 정상이었으나, 복부 CT 검사상 다량의 복수가 있었으며 장벽이 미만성으로 두꺼워져 있었고 공장의 대부분이 늘어나 있었다(Fig. 2). 위 내시경 검사에서 날문방에 다수의 미란 소견과 십이지장에 약해진 점막이 확인되었고, 대장 내시경 검사상 다수의 충혈된 점막이 S결장 및 직장에서 관찰되었고(Fig. 3), 조직 생검에서는 만성염증과 함께 상당수의 뚜렷한 호산구 침착이 관찰되었다. 간 조직검사에서는 약간의 지방간 변성과 함께 현저한 호산구 침착이 간문맥 부위에서 관찰되었다(Fig. 4). 환자는 위장관 증상으로 발현된 특발성 과호산구 증후군 의심하에 경구용 스테로이드 prednisolone (1 mg/kg/day)을 투여하기 시작했고 제 6병일에 복부 둘레가 77 cm에서 73.5 cm으로 현저하게 감소하였고 복통, 설사 등의 위장관 증상이 모두 호전되었으며, 말초 혈액 검사에서도 백혈구 12,580/μL(호산구 13%, 절대 호산구수 1,700/μL)로 호전되어 스테로이드 용량을 감량하며 퇴원하였다. 2주 후에 외래에서 시행한 검사에서도 백혈구 16,500/μL(호산구 2.3%, 절대 호산구수 360/μL)로 호산구 증가증이 완전히 호전되어 스테로이드 용량을 줄이면서 외래 추적관찰을 지속하려 했으나 발병 2개월 이후에는 추적 관찰이 되지 않았다. 약 7개월이 지난 후에 환자가 외래로 방문하였고 당시 특별한 위장관 증상은 호소하지 않았으나 말초 혈액 검사상 백혈구 30,500/μL (호산구 52%, 절대 호산구수 15,880/μL)으로 호산구가 다시 증가된 소견이 관찰되어 이후 말초 혈액 검사 및 임상

Fig. 2. Abdominal CT scan shows moderate amount of ascites and diffuse bowel wall thickening with dilatation of jejunal loops.

증상에 대해 정기적으로 추적관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 9년 전인 9세에 뇌교종으로 수술과 항암요법, 방사선 치료 3년 후에 완치 판정을 받고 특이소견 없었던 청소년에서, 우연히 위장관 증상을 주소로 발현된 과호산구 증후군에 관한 증례이다. 복통, 설사, 복수 등의 위장관 증상으로 발현한 후의

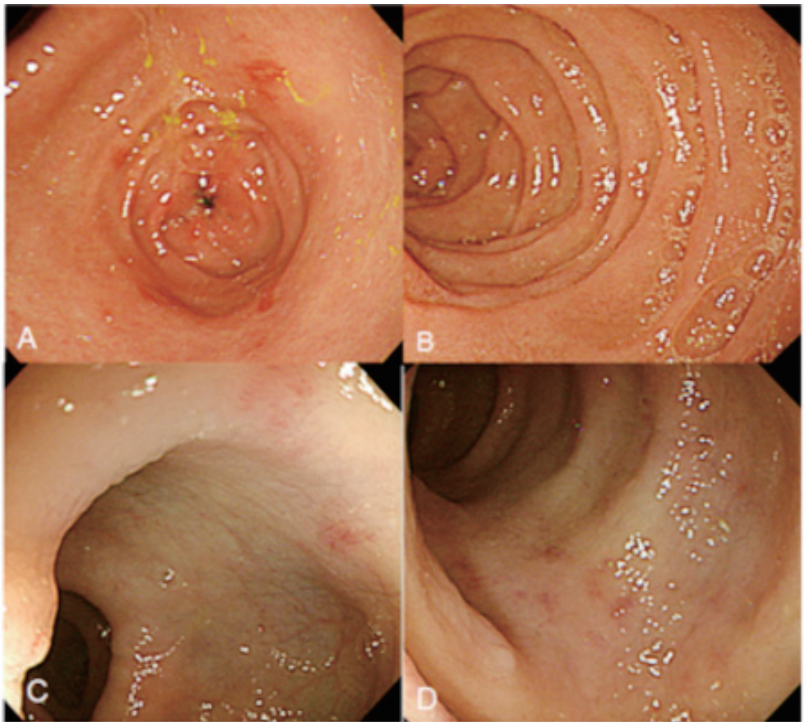

Fig. 3. Upper endoscopy shows multiple erosions in the gastric antrum (A), and friable mucosa in the duodenum (B). Colonoscopy shows multiple hyperemic mucosa in the rectum (C) and the sigmoid colon (D).

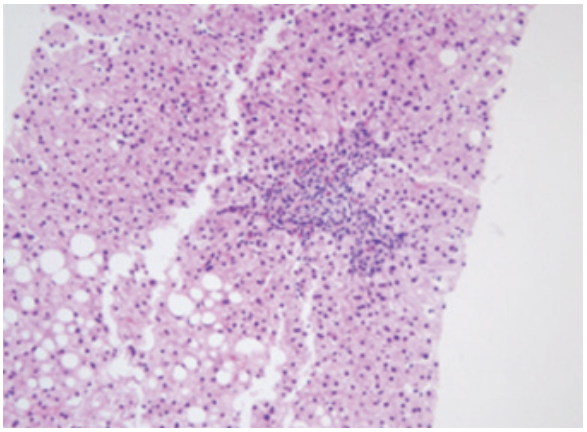

Fig. 4. Liver biopsy shows mild fatty change and marked eosionophilic infiltration in the portal area (H&E, ×400).

전반적인 임상 경과와 병력, 특징적인 검사 소견 등을 통해서 위장관과 간, 골수 등을 침범한 특발성 과호산구 증후군으로 진단하고 스테로이드 치료 후에 빠른 호전을 보였다. 과호산구 증후군의 임상 증상은 기침, 콧물, 호흡곤란, 피로, 피부 발진, 복통 등 호산구의 영향을 받는 장기에 따라 다양하다. 증가된 호산구가 장기 내부의 세포로 침투하여 사이토카인과 체액성 인자들을 호산구 과립 형태로 방출하여 조직 손상을 초래하는 것으로 알려져 있다[4,9,10].

호발부위는 Ogbogu 등[11]에 따르면 성인 환자 188명 중 피부(69%), 호흡기(44%), 소화기(38%), 신경계(21%), 순환기(20%), 비장(10%)의 순으로 알려져 있다. 한편, 소아 청소년기의 과호산구 증후군은 성인에 비해서 발생 빈도가 드물어 PubMed에서 증례 보고를 통한 통계에 의하면 1999년부터 2011년 사이에 18세 이하의 소아 청소년에서 Chusid 등[2]의 진단기준을 충족하는 환자는 33명에 불과했고 이들의 중간 나이는 11세였으며, 이 중에서 14명이 여자 환자였고, 증상은 영향을 받은 장기에 따라 매우 다양했으며 피부, 폐, 심장이 영향을 받은 경우가 대부분이었다[6].

과호산구 증후군과 감별해야할 질환은 호산구 증가증을 일으킬 수 있는 기생충, 바이러스, 세균 감염, 알레르기 질환, 악성 신생물, 결체 조직 질환 등과 함께, 호산구성 폐렴, 호산구성 위장염 등 호산구가 폐나 위장관 등 특정 장기에만 한정적으로 영향을 주는 질환들을 들 수 있다. 한편, 위장관계에 대한 호산구 침착은 호산구성 위장관염을 비롯하여 림프종, 위암, 궤양성 위장염, Chug-Strauss 증후군, 기생충 감염 등에서도 나타날 수 있다. 그러나 본 증례와 같이 과호산구 증가증에서 위장관계가 침범된 경우가 14%에 불과하고, 이중에서 대다수가 첫 증상으로 복통, 설사 등을 호소하는 경우에 계통적인 검사 없이 단지 내시경 검사 및 조직검사 결과, 임상 증상만을 토대로 호산구성 위장관염이나 타 질환으로만 먼저 진단될 가능성이 있으므로, 이와 같은 오류를 방지하기 위해서는 환자의 검사 결과 및 병력청취에서 과호산구 증후군이 의심될 경우는 철저한 계통적인 검사를 먼저 시행하고 내시경을 이용한 조직검사를 통하여 확진하는 과정이 필요하다[2,12]. 본 증례에서도 특징적인 임상 증상을 포함한 병력 청취 및 검사 등을 통해 알레르기성 질환, 기생충 감염, 악성 신생물 등을 배제한 후에 과호산구 증후군으로 진단할 수 있었다.

과호산구 증후군의 치료에 대해서는 International Hypereosinophilic Syndromes Working Group이 과호산구 증후군의 아형에 따라서 골수증식 변이형과, T-림프구성 과호산구 증후군의 경우는 이마티닙(imatinib)이 초기 치료이며 다음으로는 스테로이드 치료를 고려한다. 그 외의 아형들은 스테로이드 투여를 첫 번째 치료로 선택할 수 있으며 기타 치료 방법으로는 hydroxyurea, vincristine, 인터페론 알파, 항인터루킨-5 항체나 다른 면역조절제(alemtuzumab, 사이클로스포린, 면역글로불린) 및 세포독성 약제(cyclophosphamide, 6-thioguanine, methotrexate, cytarabine, 2-클로로디옥시아데노신) 등을 고려해볼 수 있다. 치료에 반응하지 않거나 다발성 장기부전이 진행될 경우에는 동종 이형 줄기 세포 이식도 고려해 볼 수 있는 것으로 알려져 있다[5,13,14]. 본 증례 환자는 위장관 증상으로 발현된 특발성 과호산구 증후군 진단하에 경구 스테로이드 치료를 시작한 후 임상 증상과 말초 혈액 호산구 수치의 빠른 호전을 보였다. 외래에서 시행한 추적 검사상 호산구수가 완전히 정상화되었으나 추적 관찰이 되지 않다가 약 7개월 지난 후에 시행된 말초 혈액내 호산구 수치가 다시 증가된 소견이 관찰되었다. 당시에 본 증례 환자가 호소하는 특별한 증상은 없었으나 여전히 호산구 수치가 높게 유지되면서 여러 장기에 영향을 미칠 가능성이 충분히 있기 때문에 향후에도 정기적인 추적 검사 및 계통적 검사가 꼭 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로, 과호산구 증후군은 소아 및 청소년기에 그 발생 빈도는 낮지만 복통이나 설사 등 위장관 증상으로 발현할 수도 있으므로 이와 같은 위장관계 증상의 감별 진단 항목에 포함시켜야 할 것이다.

요 약

저자들은 복통과 설사, 복수 등의 위장관 증상을 주소로 내원한 18세 청소년에서 전반적인 임상 경과와 특징적인 검사 소견 등을 통해서 위장관과 간, 골수 등을 침범한 특발성 과호산구 증후군으로 진단하고 스테로이드 치료 후에 빠른 호전을 보였던 증례를 경험하였기에 보고한다. 과호산구 증후군은 소아 및 청소년기에 드물게는 복통이나 설사 등의 위장관 증상으로 발현할 수 있으므로 이와 같은 위장관계 증상의 감별 진단에 포함시켜야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Ann Intern Med* 1968;**68**:1220-9.
2. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;**54**:1-27.
3. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004;**59**:673-89.

4. Bain BJ. Relationship between idiopathic hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, and systemic mastocytosis. *Am J Hematol* 2004;**77**:82-5.
5. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, Simon HU, *et al*. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;**117**:1292-302.
6. van Grotel M, de Hoog M, de Krijger RR, Beverloo HB, van den Heuvel-Eibrink MM. Hypereosinophilic syndrome in children. *Leuk Res* 2012;**36**:1249-54.
7. Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2010;**45**:1013-21.
8. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990;**31**:54-8.
9. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994;**83**:2759-79.
10. Gotlib J. Molecular classification and pathogenesis of eosinophilic disorders: 2005 update. *Acta Haematol* 2005;**114**:7-25.
11. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, *et al*. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;**124**:1319-25.
12. Levesque H, Elie-Legrand MC, Thorel JM, Touchais O, Gancel A, Hecketsweiller P, *et al*. Idiopathic hypereosinophilic syndrome with predominant digestive manifestations or eosinophilic gastroenteritis? Apropos of 2 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;**14**:586-8.
13. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment. *Annu Rev Med* 2009;**60**:293-306.
14. Cogan E, Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert Rev Hematol* 2012;**5**:275-89.