

특발성 호산구 증가 증후군과 동반된 혈청 음성 류마티스 관절염 1예

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스 내과학교실

최정현 · 정재욱 · 송현주 · 송경은 · 최정희
서유진 · 박해심 · 서창희

= Abstract =

A Case of Seronegative Rheumatoid Arthritis with Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome

Jung Hyeon Choi, M.D., Jae Wook Jung, M.D., Hyun Ju Song, M.D.,
Kyoung Eun Song, M.D., Jeong Hee Choi, M.D., Yu Jin Suh, M.D.,
Hae Sim Park, M.D., Chang Hee Suh, M.D.

*Allergy-Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

The idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) is a disorder marked by the sustained overproduction of eosinophils. The disease is characterized by damage of multiple organ including heart, nerve system, skin and lung due to eosinophilic infiltration and the diagnosis is one of exclusion. Rheumatologic manifestations of HES are infrequent. In about 10~40% of rheumatoid arthritis (RA) patients, persistent eosinophilia is observed. That can be due to the RA itself and is often associated with active disease and extra-articular features. Sometimes, it is attributed to the drug therapy, especially gold and penicillamine. We would like to report a 37-year-old female patient with HES who developed seronegative RA 2 years later.

Key Words: Idiopathic hypereosinophilic syndrome, Seronegative rheumatoid arthritis

<접수일 : 2002년 7월 29일, 심사통과일 : 2003년 3월 23일>

※통신저자 : 서 창 희

수원시 팔달구 원천동 산5번지

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스 내과학교실

Tel : 031) 219-5150, 5118, Fax : 031) 219-5154, E-mail : chsuh@ajou.ac.kr

서 론

특발성 호산구 증가 증후군은 호산구가 지속적으로 과다하게 생산되는 백혈구 증식 질환으로 말초 혈액 호산구 증가증과 호산구의 조직 침범 및 매개체에 의한 다장기 손상이 특징이다¹⁾. 호산구에 의한 장기 침범은 심장 침범이 가장 흔하며(54~78%), 피부, 신경계, 폐와 비장에도 흔히 침범하지만 뼈 및 관절 침범은 매우 드물다¹⁻⁷⁾. 류마티스 관절염의 경우 보고에 따라 다르지만 10~40%의 환자에서 말초 혈액 중 5% 이상의 호산구 증가를 볼 수 있으며, 말초 혈액에서 89%까지 호산구 증가가 보고된 바 있다^{4,7,8)}. 그러나 류마티스 관절염에서 동반되는 호산구 증가증은 직접적인 원인이나 임상적 의의 및 이 질병에서의 호산구 역할에 대해 확실히 밝혀진 바 없다^{4,8)}. 저자들은 특발성 호산구 증가 증후군으로 진단되었던 환자에서 발생한 혈청 음성 류마티스 관절염 1예를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 최○순, 37세, 여자

주 소: 전신적 소양증과 발진 및 다발성 관절통
현병력 및 과거력: 상기 환자는 내원 11년 전 두 번째 출산 후부터 시작된 간헐적 전신적 소양증 및 발진과 내원 4년 전부터의 우측 수부 종창 및 통증을 주소로 본원 내원하였다. 소양증은 압박, 긁기 등의 물리적 자극에 의해 악화되었고, 우측 수부 종창은 생리 시 악화되는 소견을 보였다. 6년 전 전신적 소양증과 발진이 심해져 타병원을 방문하여 특발성 호산구 증가 증후군으로 진단 받고 2년간 경구 스테로이드를 복용하던 중 부작용으로 자의로 중단하였다. 내원 4년 전부터 양측 수부와 족부의 종창과 통증이 생겼으며, 종창이 점점 진행하여 2001년 9월 본원 정형외과에서 양측 발목과 손목의 활액막 절제술을 시행하였다. 그러나 수술 후에도 종창이 크게 호전되지 않고 관절통이 지속되고 혈액 검사상 심한 호산구 증가증이 있으며, 조직학적 검사상에서 활액막 증식과 호산구 침착 소견이 있어 류마티스 내과

외래를 방문하였다.

당뇨, 고혈압, 폐결핵, 간염 및 기생충 감염의 과거력이 없었고, 천식, 혈관염 등의 알레르기 질환의 과거력 및 최근 약물 복용력이 없었다. 특이할 만한 직업력과 흡연력, 음주력도 없었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 110/60 mmHg, 맥박은 분당 76회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36.5°C이었다. 피로감과 전신적 통증, 전신적 소양감 및 발진, 양측 수부와 족부의 통증과 종창, 30분간의 조조 강직(morning stiffness)을 호소하였다. 신체 검사에서 결막은 약간 창백하였으나, 흉부 청진에서 특이 소견은 없었으며, 간이나 비장 종대, 구강 및 생식기계 궤양은 관찰되지 않았다. 자색반이나 점출혈의 소견은 없었으나, 우측 무릎관절과 배부에 미만성의 피부 발진이 관찰되었다. 양측 손목과 발목 관절에서 종창 및 좌측 4번째와 우측 첫번째의 손허리손가락(metacarpophalangeal) 관절의 압통이 있었다. 우측 어깨관절의 운동 제한과 우측 고관절의 외회전 운동 제한이 있었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사 결과 혈색소 11.1 g/dL, 적혈구 용적 33.5%, 혈소판 446,000/mm³, 백혈구 16,310/mm³이었고 백혈구 중 호산구는 46.3%이었다. Eosinophil cationic protein (ECP)은 16200 (기준치 0.0~11.3)이었고 적혈구 침강 속도 61 mm/hr, CRP 1.6 mg/dL이었다. 류마티스 인자, 항핵항체, ANCA, anti-scl 70, 그리고 anti-centromere antibody는 모두 음성이었다. 객담 분획 검사에서 호산구는 15%였으며, 대변 검사에서 기생충이나 충란은 보이지 않았다. 타원에서 시행한 알레르기 피부 검사와 유구낭미충, 스파르가눔, 폐흡충, 간흡충, 고양이 회충, 신모충, 그리고 아니사키스에 대한 효소 면역 검사(ELISA)에서 모두 음성을 보였으며, 골수 검사에서 호산구 침윤 소견 외에는 특이 소견이 없었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 사진은 정상 소견이었다. 수부 X-선 사진에서 원위손가락뼈사이관절과 손허리손가락관절의 관절 주위 종창과 미란(erosion)이 있었고, 관절 간격이 좁아져 있었으며, 수부 관절에서 다발성 골미란이 관찰되었다(그림 1). 족부 X-선 사진에서도 양쪽 첫번째와 두번째 발가락 두부 모서리의 미란이 있었다. 골스캔검사에서는 수부 관절, 팔



Fig. 1. The plain X-ray of both hands shows multiple marginal erosions in ulnar aspect of 2nd to 5th metacarpophalangeal head portion in both hands, and also erosions in medial aspect of left 2nd to 4th and right 3rd and 4th proximal phalangeal bones. Another marginal erosions in medial aspect of middle phalangeal bone head portion in 2nd to 5th fingers. Joint swelling is also seen in PIP joints and MCP joints, too.



Fig. 2. Whole body bone scan reveals multiple arthritis at hands, wrists, elbows, shoulders, hips, knees, ankles and feet as well as C-spine.

꿈치관절, 어깨관절, 고관절, 무릎관절, 발목, 족부관절 및 경추의 관절염 소견이 관찰되었다(그림 2). 심초음파 검사 결과 특이 소견은 없었다.

병리 조직학적 소견: 피부 발진 부위의 피부 조직 생검에서 표재 정맥 주위에 림프구와 호산구의 침윤 및 상부 진피의 경미한 부종 소견이 관찰되었다(그림 3A). 양측 손목과 발목의 활액막 조직 검사에서는 경화, 지방 침윤 및 중등도의 림프형질세포와 호산구의 침윤이 동반된 유두 모양의 활액막 증식이 관찰되었다(그림 3B).

치료 및 임상 경과: 특발성 호산구 증가 증후군 치료를 위한 스테로이드 치료는 환자가 거부하여 시행하지 못하였다. 비스테로이드성 소염제와 methotrexate 7.5 mg/week으로 치료를 시작하였으며 치료 2개월째 methotrexate 15 mg/week까지 용량을 증량하였으나, 뚜렷한 증상의 호전이 없어 methotrexate 17.5 mg/week으로 증량 후 부분적으로 관절 증상이 호전되었다. 현재 methotrexate 20 mg/week와 hydroxychlorquine 400 mg/day 복용하며 관절의 종창과 통증은 많이 감소하였으나, 백혈구 수 $16,290/\text{mm}^3$, 호산구 50.1%인 상태로 외래 추적 관찰 중이다(표 1).

고 찰

1975년 Clusid 등은 알레르기성 질환, 기생충 감염, 악성 종양, 약물 반응 등의 호산구 증가의 다른 원인 없이 6개월 이상 지속되는 말초 혈액내 호산구 증가($>1500/\text{mm}^3$)가 있으면서 심장, 폐 등의 장기 침범 소견과 증상이 있는 경우 특발성 호산구 증가 증후군으로 진단하였다⁴⁾. 그러나 초기에 장기 침범이 없는 경우도 있고 급성, 만성 호산구성 폐렴과 같이 특발성으로 특정한 장기만을 침범하는 질환도 있어 현재는 보편적으로 장기를 침범한 분명한 원인이나 연관된 질환이 없이 지속되는 호산구 증가증으로 정의한다^{5,7)}. 45~60%에서 심장, 피부, 신경계, 폐, 비장을 침범하며 20~30%에서 간, 소화기계, 눈을 침범한다²⁾. 심장 질환이 사망의 주 원인으로 호산구의 심근 침착 및 IL-5에 의한 호산구 활성화에 의한 초기 심근 괴사, 혈전 형성 및 섬유화까지 다양하게 나타난다^{1,9)}. 반면 관절통, 큰 관절강내 삼출액, 말단

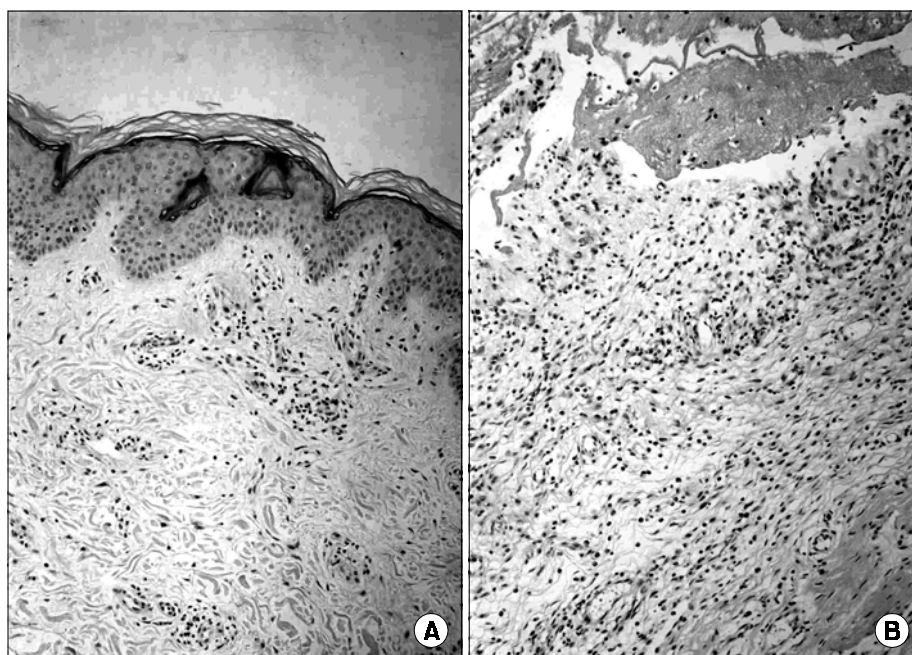


Fig. 3. A. Microscopic finding shows superficial perivascular lymphocytic infiltrate with eosinophils and mild edema in the upper dermis (H&E stain, $\times 100$). B. Microscopic feature shows marked papillary synovial hyperplasia with lymphoplasmic cells, eosinophil infiltration, sclerosis and moderate fatty ingrowth in the synovium (H&E stain, $\times 100$).

Table 1. The change of laboratory finding

Date	2001. 9	2001. 12	2002. 2	2002. 3	2002. 7
Treatment	Before of DMARD (MTX)	Start of DMARD (MTX 7.5 mg)	After 2 month of DMARD (MTX 15 mg+ HCQ 400 mg)	After 3 month of DMARD (MTX 17.5 mg+ HCQ 400 mg)	After 7 month of DMARD (MTX 20 mg+ HCQ 400 mg)
Hct, %	31.9	33.5	29.6	33.5	33.4
Platelet, /mm ³	525,000	446,000	386,000	404,000	430,000
WBC, /mm ³	13,080	16,310	13,860	16,690	15,150
Eosinophil, %	46.8	46.3	38.2	49	50.1
Eosinophil count, /mm ³	6121	7552	5295	8178	7600
ESR, mm/hr	70	61	73	69	41
CRP, mg/L	1.8	1.6	4.5	4.3	1.6

DMARD: disease modifying antirheumatic drug, HCQ: hydroxychloroquine, MTX: methotrexate

부 괴사를 동반한 Raynaud 현상, 다발성 근염 등의 류마티스 질환이 나타나는 것은 매우 드물다^{1,5,6,10}. 특발성 호산구 증가 증후군에서 류마티스 관절염과

유사한 임상 양상을 보인 염증성 관절 질환이 동반된 경우가 산발적으로 보고되어왔다. 이들은 호산구 침윤에 의한 활액막염으로 뼈 파괴는 거의 없었으

나, 일부에서 체액성 면역 반응 지표가 확인되고 호산구성 유헤락염, 국소 압통 등이 동반된 미란으로부터 시작되는 뼈 파괴가 관찰되기도 하였다⁵⁾. 특발성 호산구 증가 증후군의 임상 경과는 다양하여 치명적인 심장 합병증으로 나타나 수개월 이내 사망하는 악성 경과를 밟기도 하고, 특별한 임상 증상이 없는 양성 경과를 취하기도 하며, 만성적이고 스테로이드나 화학 요법에도 반응하지 않으면서 서서히 여러 장기를 침범하는 경우도 있다⁷⁾. 장기 침범 없이 양성 경과를 취하는 경우는 치료가 필요하지 않으나, 치명적인 심장 합병증은 예측이 불가능하므로 6개월마다 주기적인 심초음파검사를 시행하는 것이 도움이 된다¹⁾. 임상 증상이 없으나 호산구 수가 $5000/\text{mm}^3$ 이상이면 항히스타민제나 스테로이드로 호산구를 감소시켜야 한다는 주장도 있다⁷⁾. 장기 손상이 있는 경우는 초기에 고용량의 스테로이드(prednisolone 1 mg/kg/day)를 사용하며 호산구 수가 감소하면 감량한다. 스테로이드에 반응하지 않는 경우에는 hydroxyurea, vincristine, etoposide 등을 사용하기도 하며, 최근에는 interferon α 를 사용한 보고 및 골수 이식을 시행한 보고도 있다^{1,7)}.

류마티스 관절염에서 호산구 증가증이 동반된 예는 산발적으로 보고되어 왔다. Short 등¹¹⁾의 보고에서는 214명의 류마티스 관절염 환자 중 12.4%의 환자에서 4% 이상의 호산구 증가가 있었다고 하며, Panush 등¹³⁾은 20~89%의 말초 혈액 내 호산구 증가를 보인 류마티스 관절염 환자 5예를 보고하였다. Winchester 등¹²⁾은 류마티스 관절염의 증상이 심하거나 고역가의 류마티스 인자를 보이고 심한 관절외 증상을 호소하는 환자에서 다른 군보다 많은 40%의 환자가 호산구 증가증을 나타내었다고 보고하였다. 한편 류마티스 관절염의 치료로 gold나 penicillamine을 사용했을 경우 호산구의 증가가 있을 수 있으나 심하지는 않다. 류마티스 관절염 그 자체로 심한 호산구 증가증이 동반된 국내 보고도 있지만 이러한 경우 호산구성 백혈병이나 특발성 호산구 증가 증후군의 가능성을 염두에 두어야 한다⁷⁾. 하지만 류마티스 관절염에서의 주된 면역 세포는 T 세포와 대식 세포이며 이들의 활액막 침윤에 의한 활액막의 증식이 특징적이다¹⁴⁾. 즉 관절강 내 호산구의 침윤은 거의 없으며 호산구의 역할 역시 아직 불확실하다⁵⁻⁸⁾.

그러나 지속적으로 호산구 증가가 동반되는 류마티스 관절염 환자는 심한 관절외 전신 증상을 합병하거나 임상 경과 중 혈액 종양 질환을 유발할 수 있으므로 집중적인 추적 관찰이 필요하다⁷⁾.

본 증례는 피부와 기관지를 침범한 특발성 호산구 증가 증후군 환자에서 발생한 혈청 음성 류마티스 관절염의 예이다. 6주 이상 지속된 30분 이상의 조조 강직(morning stiffness), 대칭적인 다발성의 수부와 족부 관절염, 방사선학적 골관절의 손상 및 고역가의 혈청 침강 속도와 CRP를 보이는 류마티스 관절염으로 항류마티스 약제 치료에 부분적으로 반응을 하고 있는 상태이나 젊은 연령의 발병, 고역가의 혈청 침강 속도 및 20개 이상의 골관절 손상이 있어 예후가 불량할 것이 예상된다¹⁵⁾. 환자는 조직 검사에서 호산구의 활액막의 침윤을 보이는 특발성 호산구 증가 증후군의 관절 침범 역시 동반되어 있으며 피부 및 기관지 침범이 있고 $8,000/\text{mm}^3$ 이상의 호산구 증가증이 지속되고 있으므로 스테로이드 치료가 같이 이루어져야 할 것이다. 하지만 피부 증상이 동반되어 있고 골수 생검 결과 골수 증식 질환의 소견이 없는 예후가 좋을 특발성 호산구 증가 증후군 환자로 심장 및 폐 등의 장기 손상이 나타나지 않았으므로 과도한 면역 억제제 및 세포 독성 약제의 사용은 불필요하며¹⁾, 다만 주기적인 심초음파와 마른 기침 등의 폐 침범 증상의 발현을 관찰하고 흉부 방사선 촬영을 하여 추후 치료 방침을 결정할 예정이다.

요 약

저자들은 피부와 기관지를 침범한 특발성 호산구 증가 증후군 환자에서 혈청 음성 류마티스 관절염이 동반된 보기 드문 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Weller PF, Bublek GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1994;83:2759-79.
- 2) Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. clinical, patho-

- physiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;92:78-92.
- 3) Chaine G, Davies J, Kohner EM, Hawarth S, Spry CJ. Ophthalmologic abnormalities in the hypereosinophilic syndrome. *Ophthalmology* 1982;89:1348-56.
 - 4) Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The idiopathic hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:1-27.
 - 5) Anders HJ, Schattenkühner M. Destructive joint lesions in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Rheumatology* 1993;38:185-6.
 - 6) Chaudhuri K, Dubey S, Zaphiropoulos G. Idiopathic hypereosinophilic syndrome in a patient with long-standing rheumatoid arthritis: A case report. *Rheumatology* 2002;41:349-50.
 - 7) 손정일, 김명곤, 이기창, 정성수, 이인홍 등. 심한 호산구 증가증을 동반한 류마티스 관절염 1예. *대한류마티스학회지* 1994;1:98-102.
 - 8) Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's text book of rheumatology*. 6th ed. p. 967-1000, Philadelphia, W.B. Saunders company, 2001.
 - 9) Desreumaux P, Janin A, Dubucquoi S, Copin MC, Torpier G, Capron A, et al. Synthesis of interleukin-5 by activated eosinophils in patients with eosinophilic heart disease. *Blood* 1993;82:1553-60.
 - 10) Spry CJ, Davies J, Tai PC, Olsen EG, Oakley CM, Goodwin JF. Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q J Med* 1983; 52:1-22.
 - 11) Short CL, Bauer W, Reynolds WE. *Rheumatoid arthritis*. p. 354-6, Cambridge, Mass. Harvard university press, 1957.
 - 12) Winchester RJ, Litwon SD, Koffler D, Kunkel HG. Observations on the eosinophilia of certain patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971; 14:650-64.
 - 13) Panush RS, Franco AL, Schur PH. Rheumatoid arthritis associated with eosinophilia. *Ann Intern Med* 1971;75:199-205.
 - 14) Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, eds. *Kelley's text book of rheumatology*. 6th ed. p. 928-37, Philadelphia, W.B. Saunders company, 2001.
 - 15) American college of rheumatology subcommittee on rheumatoid arthritis guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:331-2.
-