

척-스트라우스증후군(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) 환자에서 성공적으로 수행한 심장이식 1예

박소영¹, 김태은¹, 김효정¹, 신보미², 박소영², 권혁수², 문희범², 조유숙², 김태범²

¹울산대학교 의과대학 내과학교실, ²울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기 내과

Heart transplantation in a patient with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis known as Churg-Strauss syndrome

Soyoung Park¹, Taeun Kim¹, Hyo Jung Kim¹, Bomi Shin², So Young Park², Hyouk-Soo Kwon², Hee-Bom Moon², You Sook Cho², Tae-Bum Kim²

¹Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ²Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), also known as Churg-Strauss syndrome, is a rare systemic necrotizing vasculitis affecting small- to medium-sized vessels. EGPA is associated with severe asthma and eosinophilia. The most frequently involved organs are skin and peripheral nerves; however, EGPA may involve other organs, such as the gastrointestinal tract, kidney, and heart. Antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA)-related abnormal immune reactions are known to be associated with EGPA, but only 30%–40% of patients have a positive marker of ANCA. ANCA-negative patients are at higher risk of cardiac involvement than ANCA-positive patients. Cardiac involvement is one of the leading causes of mortality and could be resistant to conventional treatment. Early treatment with steroid plus cyclophosphamide is important because it could give chances of restoration of cardiac function. For patients undergoing heart transplantation, we should consider the severity of cardiac disease and the presence of systemic diseases, including vasculitis. Here, we report a case of a 25-year-old EGPA patient with cardiac involvement who eventually received heart transplantation for progressive heart failure, although treated with systemic corticosteroid with cyclophosphamide. EGPA patients undergoing heart transplantation are rarely reported worldwide, and this is the first case report in Korea. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:159-163)

Keywords: Eosinophilic granulomatous vasculitis, Churg-Strauss syndrome, Heart transplantation, Eosinophilia

서론

척-스트라우스증후군(Churg-Strauss syndrome, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)은 중증 천식과 호산구증가증, 혈관 외 육아종을 동반한 괴사성 혈관염을 특징으로 하는 질환이다.¹⁾ 척-스트라우스증후군은 매우 드문 질환이며 백만 명당 10.7 또는 13에 정도 발생하는 질환이다. 천식 환자들 중에서 발생률은 34.6 또는 64.4로 더 높게 알려져 있다.²⁾ 항중성구 세포질 항체(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)와 관련한 비정상적

인 면역 기능, 유전적 요인, 약물 등의 다양한 요인들이 척-스트라우스증후군의 병인과 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.³⁾ 그러나, 명확한 발병기전은 아직까지 알려져 있지 않다. ANCA 양성 환자들은 사구체신염, 단일신경염, 폐포출혈 및 자반증과 같은 소혈관을 침범하는 혈관염의 특징을 보이는 성향이 있다.⁴⁾ 반면, ANCA 음성 환자들은 ANCA 양성 환자들에 비하여 심장과 폐를 침범하고 과다호산구증가증(hypereosinophilia)이 동반된 경우가 의미 있게 높은 빈도로 발생한다.^{1,4)} 심장 침범은 척-스트라우스증후군 환자의 약 8%–20% 정도에서 발생하며 사망의 주요 요인이다.^{4,5)} 그

Correspondence to: Tae-Bum Kim

Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3280, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: allergy@medimail.co.kr

Received: September 15, 2014 Revised: September 30, 2014 Accepted: October 7, 2014

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

러므로 임상에서 심장 침범과 관련된 증상과 징후들을 주의 깊게 관찰하는 것이 중요하다. 심장 침범은 심내막 심근 섬유증, 호산구성 심근염, 관상동맥염, 빈맥 및 전도 장애, 부정맥, 판막질환, 심막염과 같은 다양한 형태의 임상양상으로 나타날 수 있다.⁶⁾

대부분의 척-스트라우스증후군 환자에서 코르티코스테로이드와 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide)가 매우 효과적인 치료이다.⁷⁾ 고용량의 코르티코스테로이드와 사이클로포스파마이드 병합 치료는 현재까지 중증 척-스트라우스증후군 환자에서 여전히 표준 치료이다.⁸⁾ 그러나 일부 중증 환자에서 이러한 고식적 치료에 저항성을 보이는 경우가 있다. 저자들은 척-스트라우스증후군으로 진단받고 5년간 치료하였으나 점차적으로 심부전으로 진행하고 치료에 저항성을 보인 25세 젊은 남자 환자에서 심장 이식을 시행한 1예를 보고하고자 한다.

증 례

주소: 척-스트라우스증후군으로 지속적으로 치료를 받아오던 25세 남자가 서서히 진행한 호흡곤란으로 응급실에 내원하였다.

현병력: 환자는 18세에 천식, 비염, 부비동염을 진단받았고 이후 지속적으로 천식 치료를 위한 흡입제를 사용해 왔다. 19세에 발열, 전신부종 및 전신 자반증으로 다른 병원에서 척-스트라우스증후군을 진단받았다. 당시 American College of Rheumatology 진단 기준 4가지를 만족하여 진단되었고, 피부 조직검사 결과, 천식, 부비동염, 호산구증가증 등이 해당되었다. 피부 조직검사 결과는 호산구 침윤이 동반된 혈관주위 피부염이었다. 환자의 ANCA 결과는 음성이었다. 진단 후, 전신 코르티코스테로이드제 치료를 받으며 지내오다, 20세에 호흡곤란으로 본원 전원되었다. 당시 시행한 심장 초음파 소견은 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy, DCM)으로 확인되었고 심박출률은 20%로 측정되었다. 환자는 우선 심부전 치료를 위해 디곡신, 베타차단제, 앤지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor), 이노제를 투약하기 시작하였으며, 사이클로포스파마이드 치료를 추가하여 시작하였다. 총 12회 시행하였고 이후 경구 코르티코스테로이드(프레드니솔론) 20 mg으로 전환하였으며 서서히 감량하여 5 mg 격일 투약을 하면서 안정적인 상태를 유지하였다. 그러나 2년 후, 호흡곤란으로 응급실 내원하였고 환자의 심기능은 더욱 악화되었으며, 심방 혈전과 심방세동이 발견되어 항응고 치료로 와파린 3 mg을 시작하였으나 환자의 호흡곤란 증상은 호전이 없었다. 이후 16개월 동안 3차례 더 응급실 내원하였고, 호흡곤란 증상 호전이 없어 마침내 심장 이식을 시행하기로 결정하여 입원하였다.

검사 소견: 내원 당시 혈압은 85/50 mmHg로 감소되어 있었다. 호산구 수치는 경과 중 변화를 보였지만 내원 당시에는 92.4/mm³으로 낮게 측정되었다. 환자의 brain natriuretic peptide (BNP)값은

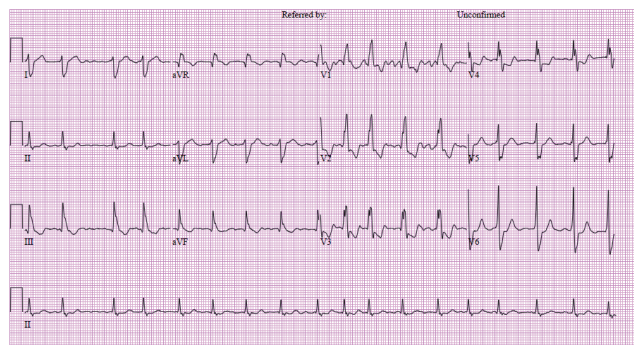


Fig. 1. Initial electrocardiogram shows atrial fibrillation with rapid ventricular response and right bundle branch block.

2,393 pg/mL로 측정되었고 동맥혈 가스 분석(arterial blood gas analysis) 결과 PaO₂ 39 mmHg, O₂ saturation 74%로 저산소증을 보였다. Troponin-I 및 creatine kinase-myoglobin 심근효소 수치는 상승되지 않았다. 심전도는 심박 수 104 breaths/min으로 빠른 심실반응을 동반한 심방세동이었다(Fig. 1). 다른 검사실 결과에서 특이 소견은 없었다. 환자의 단순 흉부 x선에서 심비대 소견이 확인되었고(Fig. 2A) 환자의 심장 초음파에서는 좌심실 확장 소견 및 심박출률 22%로 측정되었다(Fig. 3A). 관상동맥 조영술은 시행하지 않았다.

치료 및 경과: 저산소증에 대해 비관(nasal prong)을 통해 산소 공급을 4 L/min로 시작하였다. 심부전 치료를 위해 도파민 주입을 시작하였고 베타차단제, 디곡신, 이노제, 와파린, 앤지오텐신 전환효소 억제제를 유지하였다. 코르티코스테로이드제 용량은 호산구의 증가 소견이 없어 5 mg 격일 투약을 유지하였다. 입원 7일째, 심실 빈맥이 발생하였고 호산구 수치가 점차적으로 증가하여 프레드니솔론 20 mg으로 증량하였다. 환자의 호산구 수치와 BNP 수치 변화는 Fig. 4에 표시하였다. 입원 78일째 심장 기증자가 나타나 이식을 진행하였다. 환자의 심장 병리 소견은 광범위 심근 변성과 섬유화를 동반한 확장성 심근병증이었고, 염증 소견은 저명하지 않았다. 이식 후 환자의 단순 흉부 x선과 심장 초음파 소견은 호전되어 정상으로 확인되었다(Figs. 2B, 3B).

환자는 mycophenolate, FK506, 메틸프레드니솔론 12 mg, furosemide 치료를 받으면서 안정되어 수술 후 30일째 퇴원하였다. 이식 후 1년 동안 총 5번의 심근 조직검사를 시행하였고, 거부반응은 없었다. 환자는 3년이 지난 현재까지 심장 초음파 및 다른 검사에서 특별한 문제 없이 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

척-스트라우스증후군은 전신적인 질환이기 때문에, 심장 침범으로 인한 심부전이 발생한 척-스트라우스증후군 환자에서 심장

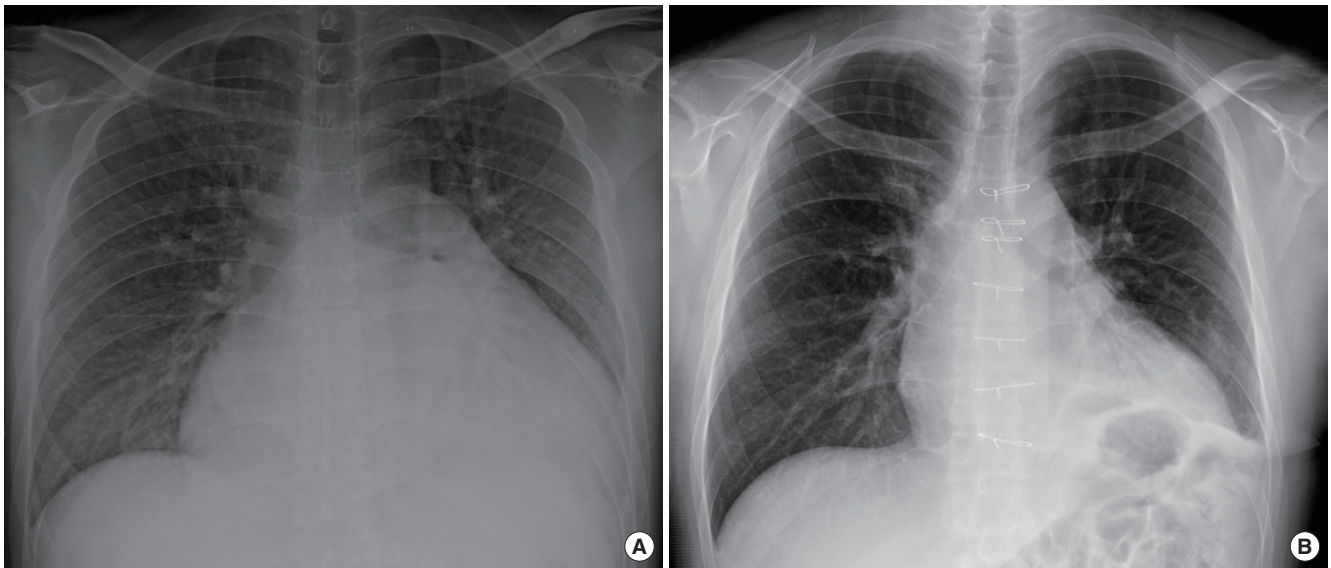


Fig. 2. (A) Initial chest x-ray: Image shows cardiomegaly, increased pulmonary vascularity and small amount of pleural effusion. (B) Posttransplantation chest x-ray: Cardiomegaly is markedly improved.

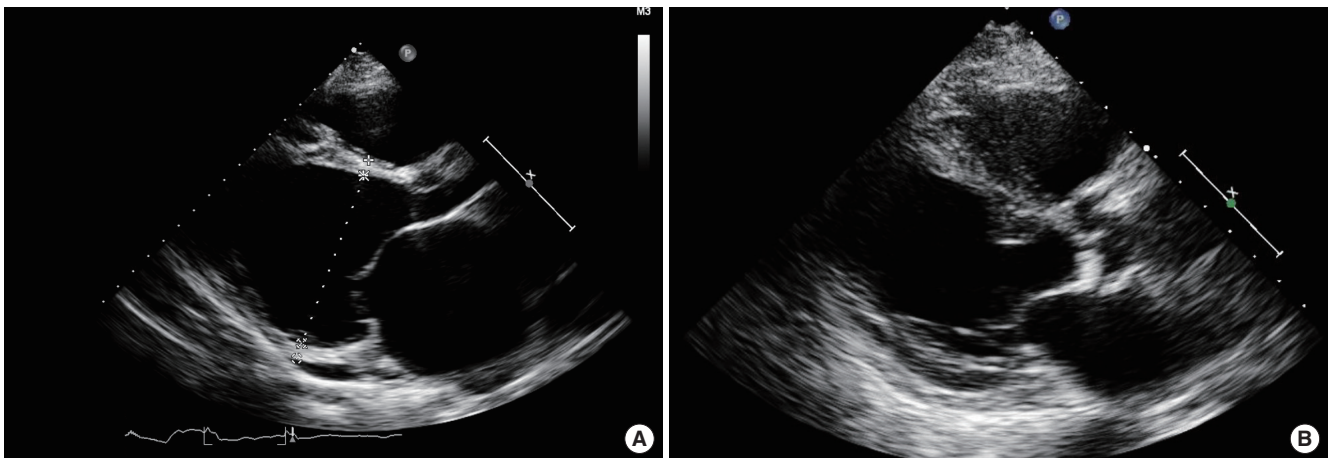


Fig. 3. (A) Preoperative echocardiography shows severely dilated left ventricle, global hypokinesia with atrial fibrillation. (B) Postoperative echocardiography shows normal findings with ejection fraction of 57%.

이식을 치료로 선택하는 것에 대해 논란이 있다. The International Society for Heart and Lung Transplantation에서는 전신 질환이 있는 환자에서 심장 이식은 시행하지 않는 것으로 되어 있으며, 척-스트라우스증후군 환자에서 심장 이식이 반드시 시행되어야 하는 것도 아니다.⁹⁾ 하지만 약물 치료에 잘 반응하지 않는 척-스트라우스증후군 환자에서 호산구성 심근병증이 초기에 진행되는 경우 심장 이식을 시행한 보고들이 있고, 이러한 보고를 토대로 치료 불응성 심장 침범을 동반한 척-스트라우스증후군 환자에서 심장이식을 고려해 볼 수 있다.^{10,11)}

심장 침범은 가장 흔한 사망 원인이기 때문에, 심장 침범을 초기에 진단하여 적극적으로 치료하는 것이 중요하다.¹²⁾ 척-스트라우스

증후군 환자에서 심장 침범이 발생한 경우 코르티코스테로이드와 사이클로포스파마이드 펄스(pulse) 치료를 시작하여야 하고, 그러한 경우에 심기능이 회복될 기회가 증가할 수 있다.^{4,5)} 그러나 심근에 호산구 침윤이 발생하였는지 여부와 발생하는 시점을 명확하게 인지하고 진단하기는 쉽지 않다. 최근 몇몇 연구에서 심장 자기공명 영상(cardiac magnetic resonance imaging, CMRI)이 심장 침범의 조기 진단에 도움을 줄 수 있다고 보고한 바 있다.^{5,13)} 한 연구에서는 무증상의 환자에서 심전도, 심초음파, CMRI 방법을 이용하여 심장 침범을 확인한 결과 60%의 환자에서 심장 침범이 있었다고 보고하였고 특히 심초음파, CMRI 민감도는 각각 86%, 88%로 심장 침범의 조기 진단을 위해 심초음파 또는 CMRI를 시행하여야 한다

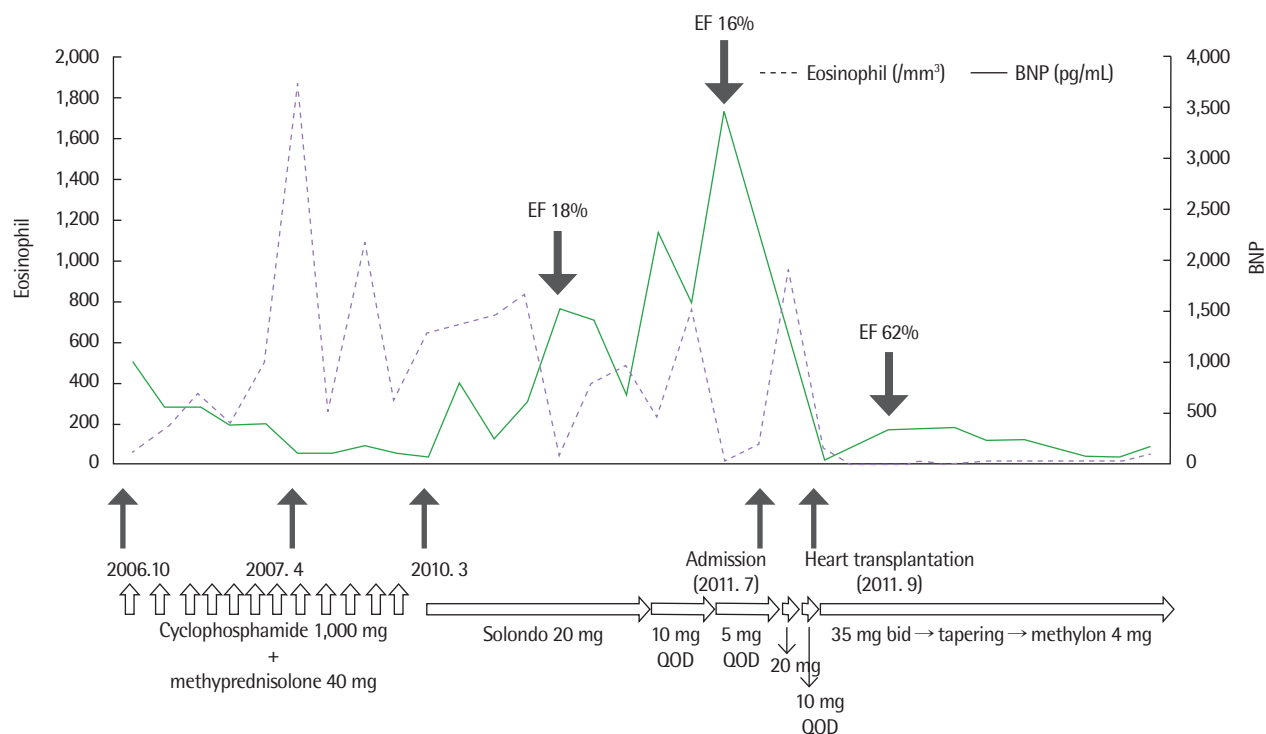


Fig. 4. Trends of blood eosinophil levels and brain natriuretic peptide (BNP). EF, ejection fraction; QOD, every other day; bid, twice a day.

고 언급하고 있다.¹²⁾ 본 증례의 경우에도 심장 침범이 진행하였는지 CMRI 같은 검사를 통하여 조기에 진단할 수 있었다면 처음부터 코르티코스테로이드 단독 치료가 아닌 코르티코스테로이드와 사이클로포스파마이드 펄스 치료를 시행하여 심근병증의 빠른 진행을 막을 수도 있지 않았을까 생각된다. 하지만 무증상 환자에서 심초음파 또는 CMRI 검사 시행 시점을 결정하는 것과 이후의 검사 시행 간격 등에 대한 명확한 지침이 없어 향후 연구들을 통하여 보완이 필요하다.

척-스트라우스증후군 환자에서 호산구의 침윤이 모든 장기에 발생할 수 있기 때문에, 이식 시행 여부를 결정하기 위해 질환의 재발 위험성을 평가하는 것은 매우 중요하다. 척-스트라우스증후군 환자에서 심장 이식을 시행한 경우 이후의 재발률과 재발의 위험 인자가 명확하게 정립되어 있지 않다. 다만 몇 가지 알려진 결과들을 통하여 예측하여 볼 수는 있다. Five-factor score (FFS)는 예후를 예측하는 척도로 사용되며 0점, 1점, 2점 이상에서 5년 사망률이 각각 9%, 21%, 40%로 증가하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 나이 >65세, 신부전(Creatinine 1.7 mg/dL 이상), 소화기계 침범, 심부전, 이비인후과적 증상(존재 시 좋은 예후와 관련되며, 없다면 +1점) 다섯 가지 항목이 FFS에 해당된다.²⁾ 최근 분석에서 FFS 점수 0점과 1점 이상의 경우에서 재발 및 질병 악화 위험도는 차이가 없다고 보고되어 있다.^{14,15)} 또한 ANCA 관련하여 ANCA 양성 환자들이 ANCA 음성 환자들에 비해 질환의 재발 위험성이 높다는 것이 보고된 바

있다.^{15,16)} 더불어 호산구 수치가 $3,000/\text{mm}^3$ 미만으로 낮았던 경우에도 질환의 재발이 높다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 본 증례 환자의 경우 이식 후 3년이 지난 현재까지 재발 및 거부반응 없이 지내오고 있으며 그러한 요인으로 FFS 1점(심부전), ANCA 음성 소견이 연관이 되어 있을 것으로 생각해 볼 수 있다.

척-스트라우스증후군 환자에서 심장 이식을 한 후 면역억제제 치료에 대한 표준 치료는 정립되어 있지 않기 때문에, 환자에 따라 맞춤 치료(tailored-therapy)가 시행되어야 할 것이다.⁵⁾ 일반적으로 심장이식 후 칼시뉴린 억제제(calcineurine inhibitor)와 함께 안티푸린(antipurine) 또는 증식신호 억제제(proliferation signal inhibitor)를 유지치료로 사용한다.⁵⁾ 이식 후 사용하는 면역억제제 간의 우월성에 대한 여러 연구들이 있지만, 척-스트라우스증후군 환자에서 시행한 비교 연구 결과는 없다.^{5,17,18)} 본 증례의 환자는 이식 후 tacrolimus (calcineurine inhibitor)와 mycophenolate mofetil (antipurine)을 사용하였다.

본 증례는 척-스트라우스증후군 환자에서 심장 이식을 성공적으로 시행한 국내 첫 보고이며, 여전히 많은 임상 의들이 척-스트라우스증후군 환자에서 심장 이식 후 장기적 예후에 대한 불안감이 있는 것을 고려할 때 의미있는 증례로 판단된다. 향후 이식 후 질환의 조절과 예후 평가에 대한 많은 연구들이 필요하다.

REFERENCES

1. Ramentol-Sintas M, Martinez-Valle F, Solans-Laue R. Churg-Strauss Syndrome: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2012;12:235-40.
2. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun* 2014;48-49:99-103.
3. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, Grasselli C, Zanetti A, Pesci A, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2007;56:3159-66.
4. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:355-66.
5. Groh M, Masciocco G, Kirchner E, Kristen A, Pellegrini C, Varnous S, et al. Heart transplantation in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *J Heart Lung Transplant* 2014;33:842-50.
6. Vinit J, Bielefeld P, Muller G, Pfitzenmeyer P, Bonniaud P, Lorcerie B, et al. Heart involvement in Churg-Strauss syndrome: retrospective study in French Burgundy population in past 10 years. *Eur J Intern Med* 2010;21:341-6.
7. Kobayashi D, Wada Y, Takata T, Koya T, Murakami S, Ozawa T, et al. A severe form of Churg-Strauss syndrome complicated with acute cardiac failure and rapidly progressive peripheral neuropathy: a possible effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Intern Med* 2011;50:925-9.
8. Abril A. Churg-strauss syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:489-95.
9. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024-42.
10. Rosenberg M, Lorenz HM, Gassler N, Katus HA, Frey N. Rapid progressive eosinophilic cardiomyopathy in a patient with Churg-Strauss syndrome (CSS). *Clin Res Cardiol* 2006;95:289-94.
11. Corradi D, Maestri R, Facchetti F. Postpartum Churg-Strauss syndrome with severe cardiac involvement: description of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2009;28:739-43.
12. Miloslavsky E, Unizony S. The heart in vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:11-26.
13. Pfeil A, Brehm B, Lopatta E, Neumann T, Schmidt P, Wolf G, et al. Acute chest pain, heart failure, and eosinophilia in a woman without coronary disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:1272-4.
14. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Lauque D, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:586-94.
15. Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013;43:60-9.
16. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JE, Hamidou M, Viallard JE, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:270-81.
17. Castel MA, Farrero M, Vallejos I, Cardona M, Regueiro A, Perez-Villa F. Primary immunosuppression and outcome differences after heart transplantation: tacrolimus versus cyclosporine. *Transplant Proc* 2011;43:2244-6.
18. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizon Del Prado JM, Pulpon LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients: a large European trial. *Am J Transplant* 2006;6:1387-97.