

호산구증다증과 동반된 비습화성 혈관부종의 1예

최지웅,¹ 박소영,¹ 문경태,² 이원미,³ 이병훈,¹ 김상훈¹¹울지대학교 의과대학 내과학교실, ²울지대학교 의과대학 비뇨기과학교실, ³울지대학교 의과대학 병리학교실

Nonepisodic angioedema with eosinophilia: A case report of a Korean patient

JeeWoong Choi,¹ So Young Park,¹ Kyong Tae Moon,² Won Mi Lee,³ Byoung-Hoon Lee,¹ Sang-Hoon Kim¹¹Department of Internal Medicine, Eulji University College of Medicine, Seoul; ²Department of Urology, Eulji University College of Medicine, Seoul; ³Department of Pathology, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Nonepisodic angioedema with eosinophilia (NEAE) is a rare disease characterized by nonrecurrent angioedema with eosinophilia and normal serum IgM levels occurring predominantly in an East Asian female population. A 49-year-old male patient visited our clinic due to swelling of both the scrotums and the lower extremities, and fever. He had history of nasal polyp, cephalosporin allergy, and asthma. He was diagnosed as having NEAE and was treated with systemic corticosteroid, then he was symptom-free for more than 8 months. He had been administered omalizumab for 3 months due to uncontrolled asthma prior to the onset of angioedema which had helped taper the oral corticosteroid, and this may be associated with presentation of NEAE. Here, we report a case of NEAE in a male patient which presented with constitutional symptoms such as fever and scrotal edema. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:46-49)

Keywords: Angioedema, Eosinophilia, Asthma

서론

호산구증다증과 동반된 혈관부종은 흔하지 않는 질환이며, 특발성 혈관부종의 한 종류로 분류된다.¹ 호산구증다증과 동반된 혈관부종은 습화성과 비습화성 두 가지의 형태로 나뉜다. 습화성 혈관부종은 반복적인 습화, 호산구 증가, 혈청 IgM 수치의 증가, 발열, 체중 증가가 특징적이며 내부 장기 침범은 드물다고 알려져 있다. 또한 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보이고 비교적 양호한 임상 경과를 보인다.² 이에 비해 비습화성 혈관부종은 일회성의 습화, 정상 혈청 IgM 수치 및 동아시아 여성에서 많이 관찰된다는 특징이 있다. 또한, 발열, 체중 증가 등의 전신 증상을 거의 동반하지 않으며, 내부 장기 침범이 드물고 스테로이드 사용 없이도 호전되는 특징을 가지고 있다.³

저자들은 천식을 가지고 있는 중년 남자 환자에서 발열과 함께 양 하지와 음낭에 발생한 혈관부종으로 발현한 1예를 경험하였고,

이에 대하여 보고하고자 한다.

증례

환자: 49세, 남자**주소:** 10일 전부터 발생한 양 음낭과 하지의 부종**현병력:** 내원 10일 전부터 양측 음낭 및 하지의 부종이 발생하여 내원하였다.

과거력: 기관지 천식, cephalosporin 알레르기, 코 용종의 과거력이 있다. 고용량 흡입 스테로이드 및 하루 평균 10 mg의 메칠프레드니솔론 사용에도 조절되지 않는 천식으로, 주소 발생 3개월 전부터 omalizumab을 사용하기 시작하였다. Omalizumab은 회당 150 mg 씩 4차례 투약하였으며, 이후 천식이 잘 조절되어 한 달 전부터 경구 스테로이드를 절반으로 감량하였다.

가족력: 없음

Correspondence to: Sang-Hoon Kim  <https://orcid.org/0000-0002-4105-0552>
Department of Internal Medicine, Eulji University College of Medicine, 68 Hangeulbiseong-ro, Nowon-gu, Seoul 01830, Korea
Tel: +82-2-970-8365, Fax: +82-2-970-8621, Email: ksh1134@eulji.ac.kr

• This study research was supported by EMBRI Grants 2015EMBRISN0004 from the Eulji University.

Received: April 28, 2020 Revised: June 29, 2020 Accepted: July 3, 2020

© 2021 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

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

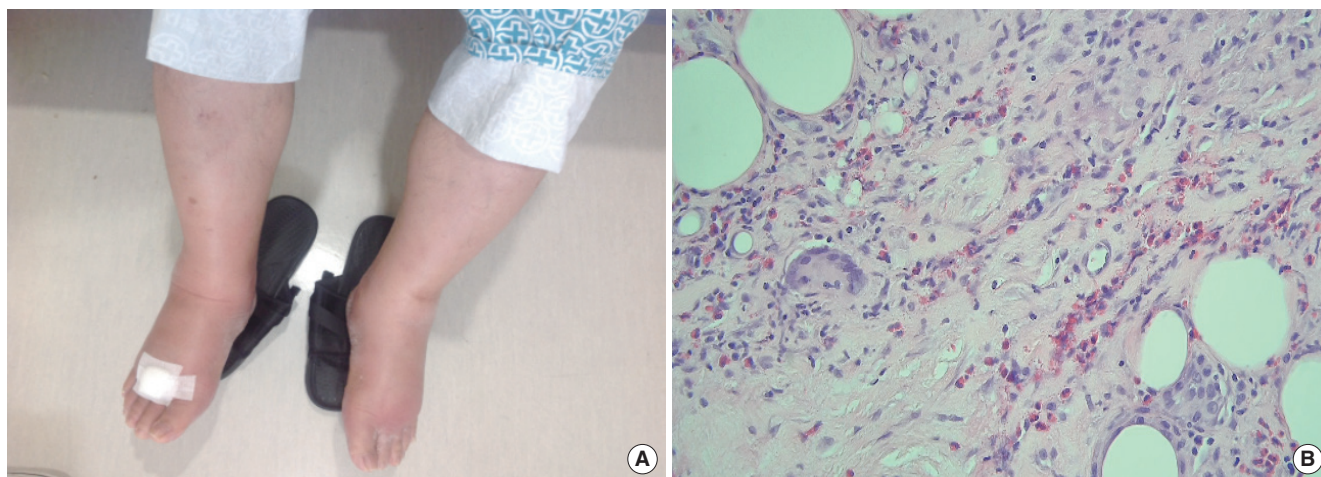


Fig. 1. (A) Symmetrical pitting edema of his legs. (B) The septum is widened by fibrosis with focal edema and infiltration of eosinophils and lymphohistiocytes (H&E, $\times 400$).

사회력: 흡연력과 음주력 없음

신체검사 소견: 내원 시 생체 징후는 혈압 120/60 mmHg, 심박수 96회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38°C였으며, 피부 진찰에서 발진은 없었으나 고환의 부종과 양 하지의 부종이 관찰되었다(Fig. 1A). 그 외 흉부 청진에서 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 혈액검사 결과 총백혈구 7,830/ μ L, 그 중 호산구는 814/ μ L로 호산구증가증이 관찰되었고, 혈청 IgM는 33 mg/dL (참고치, 35–220 mg/dL), 총 IgE는 266.1 IU/mL (참고치, < 300 IU/mL)였다. 적혈구침강속도 25 mm/hr (참고치, 0–10 mm/hr), C-반응성 단백 9.81 mg/dL (참고치, 0.3 mg/dL)으로 상승된 소견을 보였으며 그 외 혈청생화학검사에서는 이상 소견이 없었다. 항핵항체와 항중성구세포질항체 검사 결과 음성 소견이었다. 기생충 감염의 소견은 없었다.

부고환 및 우측 하지에서 피부 조직검사를 시행하였다. 부고환 병변에서 시행한 조직검사 검체에서는 중심/지방 과사가 동반된 육아종성 염증, 호산구 침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 1B). 다리 병변으로부터 얻은 검체에서는 피하조직에서 거대 세포 및 조직구 침윤 소견이 관찰되었다.

치료 및 경과: 호산구증가증과 정상 혈청 IgM 수치를 동반한 양하지와 부고환의 부종 소견으로 미루어 비습화성 호산구증가증과 동반된 혈관 부종으로 진단하였다. 환자에게 전신스테로이드 methylprednisolone 1 mg/kg, 하루 총 80 mg를 3일간 투여하였고, 이후 경구 스테로이드 prednisolone 40 mg/day로 변경하여 7일간 사용, 1주일 간격으로 감량하면서 중단하였다. 혈청 호산구 수치 및 발열과 다리 및 음낭의 혈관부종이 호전되었으며, 8개월 이상 관련 증상 없이 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

Gleich 등²이 1984년에 첫 호산구증가증을 동반한 습화성 혈관부종 증례를 보고한 이후, 여러 증례들이 주로 유럽과 미국에서 발표되었다. 반복적인 혈관부종과 두드러기, 발열, 체중 증가 등의 임상 증상과 호산구증가증, 혈청 IgM의 상승의 검사 소견을 특징으로 하였다. 혈관부종은 얼굴, 몸통, 사지에 발생하였고 매 주기마다 스테로이드의 투여가 필요한 것으로 보고되었다. 1998년 Chikama 등³이 습화성 혈관부종과 임상 양상이 유사하나, 재발하지 않는 일과성 형태의 호산구증가증을 동반한 비습화성 혈관부종 환자가 존재함을 인지하고 증례를 모아 보고하였다. 이후 주로 일본과 한국에서 비슷한 증례들이 보고되었고, 습화성 혈관부종과 달리 발열, 체중 증가 등의 전신 증상이 드물었으며 부종은 주로 사지에 국한되어 나타났다. 정상 혈청 IgM 수치를 보였고, 대부분의 경우 스테로이드 없이 자연치유되었으며 비교적 젊은 여성에서 호발하는 경향을 보였다.^{1,4-7}

이 증례의 환자에서는 다리 및 음낭의 혈관부종, 발열로 증상이 나타났으며, 혈액검사상 정상 IgM, 호산구증가증을 보였다. 과거에 보고된 비습화성 혈관부종의 증례들과 비교하였을 때, 중년 남성에서 발생하였다는 점, 발열을 동반하였다는 점, 음낭의 혈관부종의 형태로 장기 침범이 동반되었다는 점이 특이할 만하다(Table 1). 해외에서는 사지가 아닌 다른 신체 부위에서 비습화성 혈관부종이 발현한 예들이 보고된 사례가 있는데, Hashimoto 등⁸이 80세 남성에서 얼굴에만 단독으로 발생한 증례를 보고하였고, 34세 백인 남성에서 얼굴, 목, 팔과 다리의 혈관 부종과 함께 흉수, 심낭액이 발생한 예도 있다.⁹

Nakachi 등⁶은 비습화성 혈관부종 환자가 전신스테로이드 사용 없이 완전한 관해를 이룰 것이라고 제시하였다. 하지만 보고된 증

Table 1. Cases of nonepisodic angioedema with eosinophilia reported in Korea

No.	Age/sex	Concomitant allergic disease	Eosinophil (/mm ³)	Total IgE (IU/L)	IgM (mg/dL)	Systemic symptoms	Organ involvement	Treatment	Reference
1	29/F	Rhinitis, asthma	9,400	830	239	-	-	Corticosteroid	Jung et al. ⁵
2	36/F	-	6,910	1,769	NA	-	-	-	Park et al. ⁷
3	26/F	-	6,300	1,423	Normal	Weight gain	-	-	Jang et al. ⁴
4	53/F	Rhinitis	1,000	300	NA	-	-	*	Cho et al. ¹
5	44/F	Rhinitis, asthma	4,500	1,478	NA	-	-	*	Cho et al. ¹
6	37/F	-	2,400	2,197	NA	-	-	*	Cho et al. ¹
7	36/M	Rhinitis, asthma	12,200	75	152	-	-	*	Cho et al. ¹
8	35/F	Rhinitis	8,500	14	199	-	-	*	Cho et al. ¹
9	32/F	Rhinitis	1,840	24	114	-	-	*	Cho et al. ¹
10	31/F	Atopic dermatitis	10,304	37.7	173.4	-	-	*	Cho et al. ¹
11	27/F	-	7,770	33.9	NA	-	-	*	Cho et al. ¹
12	41/F	Rhinitis	1,140	NA	77.1	Weight gain	-	Reslizumab	Chu et al. ¹⁰
13	49/M	Asthma, nasal polyp, cephalosporin allergy	814	266.1	33	Fever	Scrotal edema	Corticosteroid	Present case

NA, not available.

*Four of 8 indicated cases in the published cases series¹ have been treated with corticosteroid.

례들을 보면, 반수 정도에서 빠른 증상의 완화를 위해 전신스테로이드가 투약된 것을 확인할 수 있다(Table 1).^{1,5} 주목할 만한 것은 스테로이드에 불응하는 1예가 보고된 바 있는데, 이 환자의 경우 호산구를 타겟으로 한 항 interleukin (IL)-5 항체(reslizumab)로 치료 후 호전되었다.¹⁰

이 증례의 환자는 조절되지 않는 천식에 대하여 omalizumab이 4회 투약되었고, 이후 천식 증상이 잘 조절됨에 따라 경구 스테로이드 용량을 감량하여 사용 중인 상태에서 비습화성 혈관부종이 발생하였다. 저용량이지만 스테로이드를 사용 중임에도 호산구는 814/ μ L로 다소 증가한 상태였고, 총 IgE 농도는 266 KU/L였다. Omalizumab은 호산구를 직접적으로 타겟하지는 않는 항IgE 항체로, 보고된 증례들을 보면 총IgE의 범위가 매우 다양함을 알 수 있다(Table 1). 이 증례는 omalizumab을 투약 중임에도 호산구증가증을 동반한 혈관부종이 발생한 상황으로, IgE의 FC ϵ 수용체 결합을 억제하는 방법은 혈관부종의 발생을 억제하지 못하였고, 고용량 전신스테로이드를 사용함으로써 부종이 소실되었다.

호산구증가증을 동반한 혈관부종의 병인에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없으나, 활성화된 T 림프구 및 IL-4, IL-5와 같은 사이토카인이 주로 피부에서 호산구의 이동과 활성화에 관계 있는 것으로 보고되었다.¹¹ 호산구의 과립 방출에 따른 major basic protein, eosinophil cationic protein 등의 다양한 2차 호산구과립단백질의 증가를 유도하며, 이러한 물질들의 독성작용으로 인한 조직 손상이 혈관부종을 초래한다고 보고하였다. 다른 연구에서는 IL-5 이외에도 IL-1, IL-2R의 증가가 관찰되었고 IL-1 증가로 인하여 발열 증상이 유발되고 T 림프구의 활성화가 이루어진다고 보고하였다.¹² Mizukawa와 Shiohara¹³은 비습화성보다 습화성 혈관부종인

경우 tumor necrosis factor- α 가 증가되어 있고, 상대적으로 IL-5의 상승 정도가 약한 것을 확인하였다. 기전을 이해하기 위해 더욱 많은 증례들을 모아 추가적인 연구가 필요하겠지만, 이러한 차이로 인하여 두 유형의 임상 증상이 다르게 나타날 수 있을 것임을 유추해 볼 수 있다. 또한, 본 환자에서는 고용량 스테로이드에 반응하여 호산구를 직접 타겟하는 항 IL-5 항체 등을 사용할 필요가 없었지만, 밝혀진 기전으로 미루어 보아 스테로이드 치료에 불응하는 경우 항 IgE 항체보다는 항 IL-5, 항 IL-4 항체 등의 사용을 적극 고려해 볼 수 있겠다.

결론적으로 비습화성 혈관부종은 드문 질환이지만 원인 미상의 혈관부종의 환자에서 꼭 고려되어야 할 질환이다. 대부분 증상이 경미하고 자연 관해를 보이거나 짧은 기간 스테로이드 사용에 관해를 보이지만, 이 증례와 같이 발열, 장기 침범이 동반되기도 한다는 것에 대한 인지가 필요하다. 또한, 드물게 스테로이드에 불응하는 예도 있으므로 정확하게 밝혀지지 않은 병인과 질환의 특성에 대한 추가적인 연구를 통해 호산구를 타겟으로 하는 치료의 유효성에 대한 평가가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Cho HJ, Yoo HS, Kim MA, Shin YS, Ye YM, Nahm DH, et al. Clinical characteristics of angioedema with eosinophilia. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:362-5.
2. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *N Engl J Med* 1984; 310:1621-6.
3. Chikama R, Hosokawa M, Miyazawa T, Miura R, Suzuki T, Tagami H. Nonepisodic angioedema associated with eosinophilia: report of 4 cases

- and review of 33 young female patients reported in Japan. *Dermatology* 1998;197:321-5.
4. Jang JS, Kim CH, Kim SS, Oh JE, Park YB, Lee JY, et al. A case report of nonepisodic angioedema with eosinophilia in a Korean patient and a review of the Korean literature. *Korean J Intern Med* 2006;21:275-8.
 5. Jung YH, OH HS, Yoon YJ, Kim KH, Lee YM, Kim YK, et al. A case of nonepisodic angioedema associated with eosinophilia. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:73-5.
 6. Nakachi S, Inokuma S. Eleven cases of angioedema with eosinophilia treated in a single hospital in Japan. *Allergol Int* 2012;61:259-63.
 7. Park CS, Lee SS, Lim JW, An JM, Lee TH, Cho YS, et al. Two different cases of episodic angioedema with eosinophilia. *Korean J Med* 2005;69:706-10.
 8. Hashimoto T, Muneta K, Watanabe K. Facial edema in an elderly man: an unusual presentation of nonepisodic angioedema with eosinophilia. *Case Rep Dermatol* 2017;9:164-8.
 9. Clements-Baker M, Borici-Mazi R. A dramatic case of non-episodic angioedema with eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(Suppl 1):23.
 10. Chu H, Youn DY, Park HS, Ye YM, Park YB, Ban GY. Non-episodic angioedema with eosinophilia successfully treated with reslizumab. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020;12:371-4.
 11. Murakami T, Kato J, Kogawa K, Watanabe N, Sakamaki S, Kohgo Y, et al. Increased serum level of interleukin-5 in a patient with episodic angioedema and eosinophilia syndrome. *Intern Med* 1993;32:343-5.
 12. Putterman C, Barak V, Caraco Y, Neuman T, Shalit M. Episodic angioedema with eosinophilia: a case associated with T cell activation and cytokine production. *Ann Allergy* 1993;70:243-8.
 13. Mizukawa Y, Shiohara T. The cytokine profile in a transient variant of angioedema with eosinophilia. *Br J Dermatol* 2001;144:169-74.