

폐침범 없이 위장관 전체에 발현된 유육종증 1예

순천향대학교 의과대학 순천향대학교병원 ¹내과, ²영상의학과, ³병리과

김보영¹ · 김소라¹ · 황지영² · 진소영³ · 김현숙¹

A Case of Gastrointestinal Sarcoidosis without Pulmonary Involvement

Bo Young Kim¹, So Ra Kim¹, Jiyoung Hwang², So-Young Jin³, and Hyun-Sook Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Radiology, and ³Pathology, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease of unknown etiology that is based on the presence of non-caseating granulomas. Sarcoidosis commonly involves the lungs, skin, and eyes. Gastrointestinal tract involvement in sarcoidosis is uncommon. Gastrointestinal tract sarcoidosis commonly occurs subclinically, with clinical manifestations present in only 0.1-0.9% of patients with the disease. There are rare case reports of an individual with symptomatic gastrointestinal sarcoidosis. In Korea, gastrointestinal sarcoidosis without pulmonary involvement has not been reported previously. Here, we describe a case of gastrointestinal sarcoidosis in a 37-year-old male with symptoms of weight loss, fever, and abdominal pain. He was diagnosed based on the presence of non-caseating epithelioid granulomas in the stomach, duodenum, and colon by multiple biopsies. (Korean J Med 2015;89:127-132)

Keywords: Sarcoidosis; Gastrointestinal involvement

서 론

유육종증(sarcoidosis)은 비건락성 상피모양 육아종(noncaseating epithelioid granuloma)형성을 특징으로 하는 염증성 질환이다[1]. 폐, 임파절, 눈, 피부, 관절, 간, 근육, 신경계, 심장, 신장 등 장기 침범에 따른 다양한 증상을 보일 수 있으며 폐는 유육종증에서 가장 흔한 침범 기관으로 이는 90%까지도 보고되었다[2]. 따라서 전형적인 폐침범 소견과 더불어 다양

한 장기 침범에 따른 임상 증상 관찰과 조직검사를 하여 정확한 진단을 하는 것이 매우 중요하다[2]. 여러 장기 중 위장관 침범의 유육종증은 대부분은 무증상으로 일부에서는 증상 발현은 단지 0.1-0.9%로 보고되기도 하였다[2,3]. 국내에서 폐 침범 없이 전 위장관에 침범한 유육종증의 보고는 아직 없었다. 이에 저자들은 체중감소, 복통으로 내원한 37세 남자환자를 위내시경, 대장내시경 생검을 통하여 폐 침범 없는 위장관 유육종증으로 진단하고 치료하였기에 문헌 고찰과

Received: 2014. 3. 7

Revised: 2014. 3. 28

Accepted: 2014. 4. 7

Correspondence to Hyun-Sook Kim, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea

Tel: +82-2-710-3214, Fax: +82-2-709-9554, E-mail: healthyra@schmc.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

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/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

함께 증례를 보고하는 바이다.

증례

환자: 37세 남자

주소: 체중 감소, 복통

현병력: 내원 한 달 전부터 발생한 5 kg의 체중감소, 간헐적 복통, 그리고 저녁 시간대에 발생하는 반복적인 발열로 내원하였다. 환자는 내원 20개월 전인 2011년 8월, 설사와 복통으로 상부 위장관 내시경 및 대장 내시경을 시행하였고 내시경 소견상 조직검사서 육아종 형성을 동반한 만성염증(chronic gastritis with multiple foci of poorly defined granuloma)으로 크론병 의증하에 mesalazine 1,200 mg, methyl prednisolone 8 mg 복용하였으며 당시 결핵, 진균 감염을 배제하기 위한 항산성 도말법(Ziehl-Neelsen stain) 및 diastase resistant periodic acid Schiff 도말법(DPAS stain)에서 음성이었다. 투약 16개월 후 대장 내시경 시행하였으며 만성 육아종 형성은 여전히 관찰되었으나 호전소견을 보였고 결핵(TB/NTM Real time polymerase chain reaction [-], AFB stain, culture [-], Ziehl-Neelsen stain [-]), 바이러스 검사(CMV culture [-]) 모두 음성이었다. 이에 약물 중단 후 외래 추적 관찰 중 내원 한 달 전부터 체중 감소, 발열 및 복통이 심해져 자세한 검사를 위해 내원하였다.

과거력 및 사회력: 환자는 러시아계 미국인으로 출생 당시 지중해 빈혈(thalassemia)을 진단받았으나 베타 소수형(beta thalassemia minor)으로 별다른 치료 없이 경과관찰 중이었다.

가족력: 어머니, 지중해 빈혈 이외의 특이 질환은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36°C이었다. 발열은 주로 오후 9시경에 있었으며 최대 38°C였다. 이학적 소견에서 심와부 압통(epigastric tenderness) 및 하복부의 전반적인 압통이 있었다. 발열 시 객담, 호흡곤란 동반은 없었다. 피부 결절이나 홍반성 피부 병변은 없었으며 경부 림프절 종대 및 간과 비장 비대 소견은 보이지 않았다. 복부 청진상 복부 심잡음은 없었으며 흉부 청진에서 심음은 규칙적으로 청진되었고 호흡음은 수포음이나 천명없이 맑은 호흡음이 청진되었다. 감각 이상이나 운동 결함 소견은 없었으며 늑골척추각 압통(costovertebral angle tenderness)도 없었다. 안과 진찰에서 포도막염이나 시신경염, 망막염, 결막염을 의심할 만한 소견은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 8,600/mm³ (호중구

86.2%, 림프구 8.3%), 혈색소 10.0 g/dL, 혈소판 487,00/mm³이 있으며 적혈구 침강 속도는 119 mm/hr (참고치 0-20), C-반응 단백질 1.21 mg/dL (참고치 0-5)이었다. 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 26/13 IU/L, 알칼성 포스파타제 216 U/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, 혈액요소질소 18.2 mg/dL, 크레아티닌 1.32 mg/dL, 칼슘 7.0 mg/dL, 알부민 2.4 g/dL, 혈청 전해질 검사에서 나트륨 135 mEq/L, 칼륨 4.0 mEq/L이었다. 항핵항체(anti-nuclear antibody) 음성, 류마티스 인자 음성이었으며 항HBs 항체, HBV 항원, 항HCV 항체, VDRL, 항HIV 항체 모두 음성이었다. 결핵 중합효소 연쇄 반응 검사에서 음성, QuantiFERON TB gold 검사에서 음성 소견을 보였다. 말초혈액 형태 관찰 시 소적혈구 저색소성 적혈구 형태를 보였으며 혈청 페리틴(ferritin)은 8.44 ng/mL (참고치 22-275)로 저하소견 보였다. 혈청 ACE는 106 U/L (참고치 12-68)로 증가되어 있었다.

방사선 소견: 20개월 전 및 내원 당시 모두 흉부 방사선 검사 및 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)에서 폐침윤, 비정상적인 림프절 종대, 폐문부 비대 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 복부 CT에서 미만성 부종의 위벽 비후와 경미한 간비장비대 소견이 보였다(Fig. 2A). 다발성 장간막 림프절 병증(Fig. 2B), 유육종증의 신장 침범 소견인 양측 신장에서 다발성의 켜기 모양의 저음영의 병변(Fig. 2C), 그리고 곧장자 구불창자벽, 원위부 회장벽 비후 소견 또한 관찰되었다(Fig. 2D).

내시경 소견: 상부위장관 내시경에서 십이지장 제2부에서 과립성 변화(Fig. 3A) 및 위벽전체, 특히 전정부(antrum)에 홍반성 부종 및 궤양 소견(Fig. 3B)과 더불어 십이지장에서와 같은 소견이 보여 각각 부위마다 조직검사를 시행하였다. 대장 내시경에서 원위부 회장에서 홍반성 병변은 관찰되었으나 회장 및 대장에서 크론병을 의심할 만한 누공, 협착이나 항

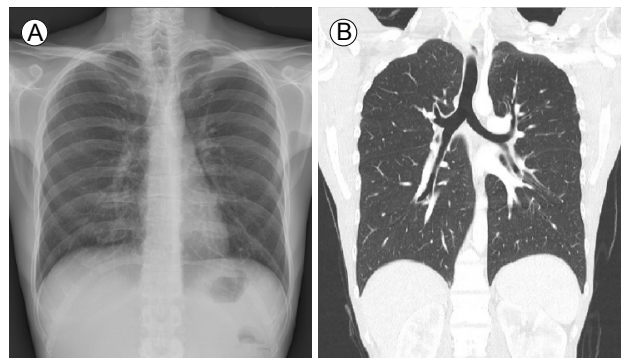


Figure 1. (A) Relatively normal findings on chest X-ray. (B) In an axial view (high-resolution computed tomography), there was no hilar lymphadenopathy or abnormal parenchymal infiltration.

문주위 병변은 관찰되지 않았다. 횡행 결장에서 항문직장까지 장벽 비후 및 부종성 점막 약화가 보이고 혈류의 규칙성이 상실된 소견이 보였다(Fig. 3C and 3D).

조직학적 검사소견: 상부위장관 내시경에서 시행한 조직 검사 결과, 위 전정부에서 점막 고유층 내 상피모양세포가 모여 둥근 육아종을 형성하고 있으며 중심부에 건락괴사는 찾을 수 없었다. 십이지장 생검은 염증에 의해 위화생을 동반하고 있었으며 점막 고유층 내보다 경계가 분명한 상피모양 세포 육아종을 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 헬리코박터균 감염의 증거는 없었다. 대장 내시경에서 시행한 횡행 결장, S자 결장, 직장 조직 검사에서 모두 동일하게 점막, 점막하층에서 융합되지 않고 내부에 건락괴사가 없는 만성 육아종성 염증

을 보이는 유육종증에 합당한 소견을 보였으며 음와농양(crypt abscess)이나 아프타성 궤양(aphthous ulcer)의 병변은 관찰되지 않았다. 항산균 염색은 모든 조직에서 음성이었다.

치료 및 경과: 혈청 ACE 증가 및 상부위장관 내시경, 대장 내시경 검사를 통한 다발 조직 검사에 의거하여 폐문부 및 폐실질 침범 없이 위장관을 침범한 유육종증으로 진단하였고 중등 용량의 스테로이드(prednisolone 30 mg)를 투여 시작하여 점차 감량하였다. 스테로이드 감량 효과 및 전장관에 걸친 심한 침범 양상을 고려하여 methotrexate를 추가적인 면역억제제로 처방 고려하였으나 가임기 남성이며 빠른 시일 내에 임신을 원하는 환자의 개인적인 이유로 methotrexate 대신 임신 시 비교적 안전한 azathioprine 100 mg을 추가 투여

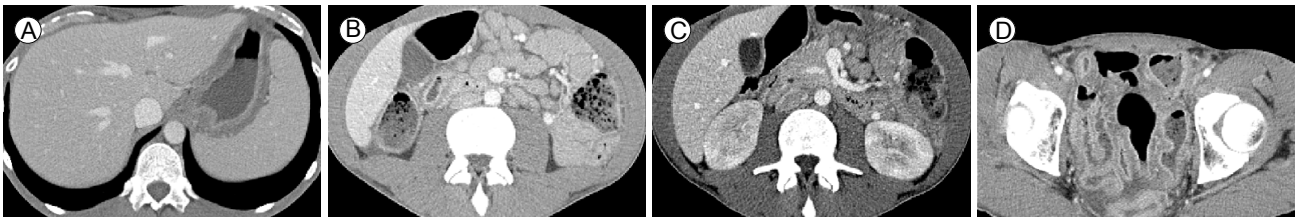


Figure 2. Abdominal computed tomography showed hepatosplenomegaly and diffuse edematous wall thickening of the stomach (A), and multiple mesenteric lymph node enlargement (B). There were multifocal wedge-shaped low attenuation lesions in both renal parenchymas (C). Suspicious mild wall thickening of the jejunum was also seen (D).

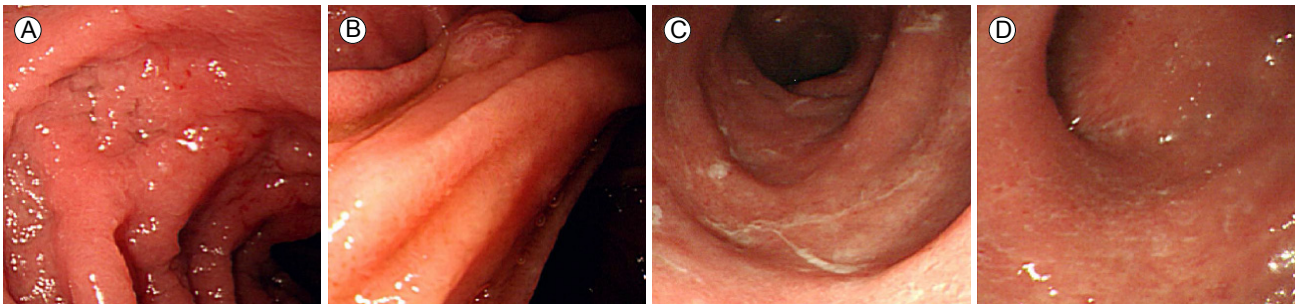


Figure 3. Esophagogastroduodenoscopy showed granular changes in the second portion of the duodenum (A). There was ulceration in the greater curvature of the prepyloric antrum of the stomach (B). Colonoscopy showed friable mucosa, loss of vascularity, and fine granularity in the transverse and ascending colon (C), (D).

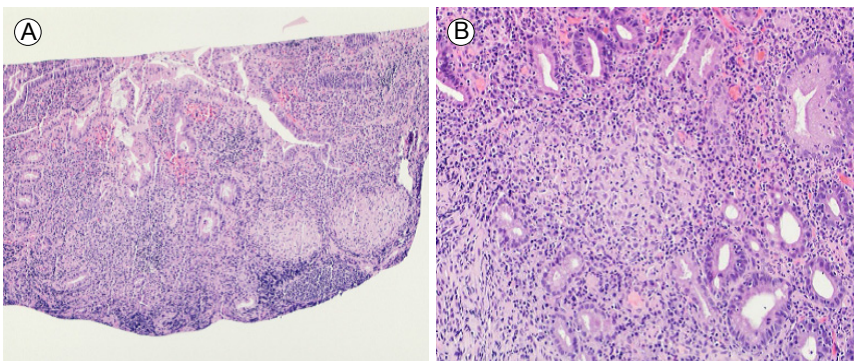


Figure 4. (A) Histological examination showed granular lesions and non-caseating epithelioid granulomas in the lamina propria of the duodenum (H&E staining, ×100). (B) In a high-power field, a non-caseating granuloma of the stomach is shown (H&E staining, ×200).

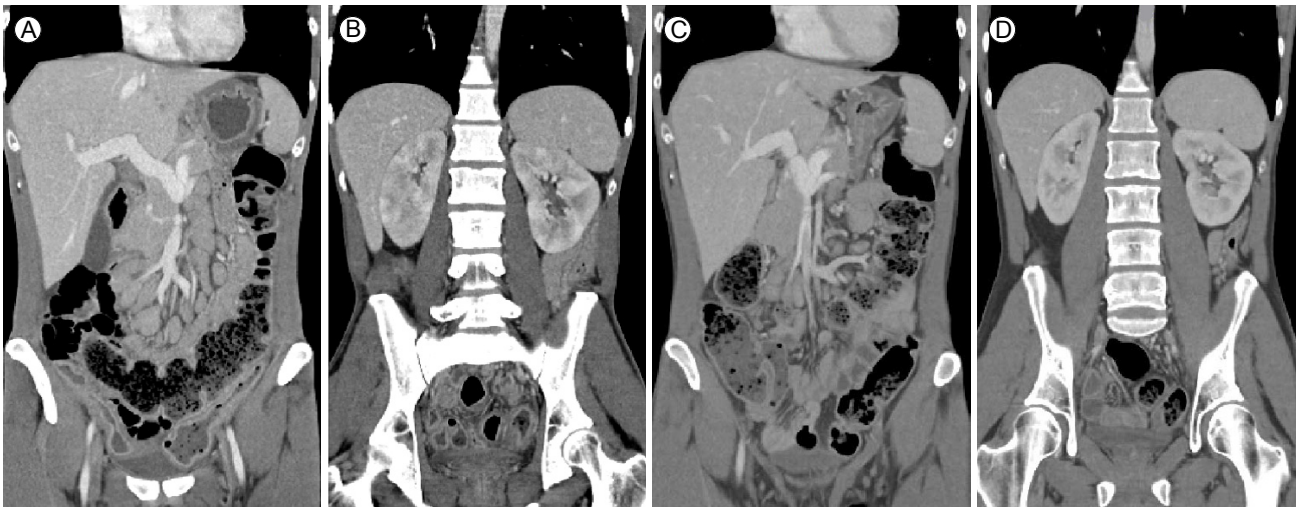


Figure 5. (A) Computed tomography showed diffuse edematous wall thickening of the stomach. Multiple small lymph nodes in the mesentery were noted. (B) There were multifocal wedge-shaped low attenuation lesions in both kidneys. (C) At 2 months later, although the diffuse edematous wall thickening of the stomach had not changed markedly, the multiple homogeneous enhancing lymph nodes in the mesentery showed slight decreases in size. (D) Multifocal wedge-shaped low attenuation lesions in both kidneys were much improved.

하였다. 치료 2달 후, 복부 CT 추적검사에서 장간막, 대동정맥, 대동맥 주위, 복강 상부, 문맥대정맥 림프절 병증 및 곧창자 구불창자벽, 원위부 회장벽의 비후는 호전되었으나 위벽의 비후는 변화가 없었다(Fig. 5). 복통, 발열 없이 몸무게 회복되고 혈청 ACE도 54 U/L (12-68)로 감소하여 약물치료 유지하며 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

유육종증은 비전락 상피모양 육아종이 전신을 침범할 수 있는 염증 질환으로 발생률은 북유럽 국가들에서 100,000명당 5-40명 정도로 가장 높고 동양은 이에 비해 유병률이 낮다고 알려져 있다[2]. 원인은 환경적 노출, 인간 조직적합성 항원(human leukocyte antigen) 대립유전자의 유전적 차이, 그리고 면역학적 요인을 들 수 있다[2]. 육아종의 발생과 축적은 유육종증의 기본 병리인데 육아종은 대식세포와 상피모양 세포들이 중심에 모여 있고 그 주위를 림프구들이 둘러싸는 양상을 보인다. CD4+ T세포가 육아종을 형성하고 유지하는 역할을 한다. 활성화된 CD4+ T세포가 Type 1 helper T (Th1) 세포로 분화되고 인터루킨-2, 인터페론- γ 를 분비하며 대식세포가 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor, TNF)- α 를 자극하고 세포면역반응을 증폭시키는 것이 주요 면역학적 요인이라고 할 수 있다[2]. 또한 유육종증은 장기 침범에 따른 다양한 임상 경과를 보이며 70-90% 정도에서 폐를 침범하며 폐

침범의 20-25%에서 폐섬유화를 일으키는데 여기에서 작용하는 면역 반응이 Th1에서 분비되는 싸이토카인(인터루킨-2, 인터페론- γ)에서 Th2에서 분비되는 싸이토카인(인터루킨-4, 인터페론-10, 인터페론-13)으로 양상이 변하는 것이 관찰된다[2]. 유육종증은 대부분 양측 폐문부 림프절 비대의 특징적인 방사선 소견을 보인다[2,4]. 흉부 방사선 검사에서 침범 부위에 따라 5단계로 구분하는데 0단계는 폐내에 보이는 병변이 없는 경우, 1단계는 양측 폐문부의 림프절 침범만 관찰되는 경우, 2단계는 폐문부의 림프절과 폐실질의 침범이 같이 나타나는 경우, 3단계는 폐문부의 림프절 침범 없이 폐실질만 침범한 경우, 4단계는 더욱 진행하여 폐실질의 섬유화가 관찰되는 경우이다[2,4]. 이밖에 폐 이외의 흔히 침범하는 장기로는 눈, 피부, 혈액, 그리고 근골격계이다[2].

유육종증의 위장관 침범은 대략 10% 미만으로 보고되었으며 2008년 발표된 일본인 유육종증 역학조사에서는 1.6%에서만 위장관 침범이 있었다[1,3]. 조사결과 유육종증의 위장관 침범 발생률은 대략 10% 미만 중 대부분은 무증상이며 증상이 있는 유육종증 위장관 침범의 예는 발생률의 0.1-0.9%로 매우 드물었다[2,3]. 위장관 침범이 있는 유육종증의 증상은 복통, 구역감, 구토, 체중감소, 그리고 상부 위장관 출혈을 들 수 있다[1,3,5,6]. 유육종증의 침범부위로 위, 특히 전정부가 가장 흔한 침범 부위라고 알려져 있으며 십이지장 침범은 특히 드물며, 문헌상에도 십이지장을 침범한 사례는 거의 보고되지 않고 있다[1,5]. 본 증례는 가장 흔한 침범 기관인

폐문부 침범 없이 위장관을 침범한 예로써, 환자는 복통, 체중감소의 증상 발현을 보였다. 상하부 위장관 내시경 시 시행한 조직학적 검사상 위장관 침범의 가장 흔한 침범 부위인 위 전정부뿐만 아니라 십이지장, 하부 위장관 및 결장에서도 유육종증의 소견을 보였다. 상부 위장관 내시경에서 유육종증에 흔한 소견으로는 궤양, 부서지기 쉬운 점막, 결절 불규칙성(nodular irregularity), 점막 용종(mucosal polyps), 그리고 위암과 감별이 필요한 증식성 위벽염(lymphitis plastica)과 유사한 분절성 점막비후(segmental mucosal thickening)소견을 들 수 있다[5,7]. 하부 위장관 내시경에서 흔한 소견으로는 부서지기 쉬운 점막, 결절성 과형성증(nodular hyperplasia), 그리고 암종(carcinoma) 또는 폴립증(polyposis)과 유사한 폐쇄성 병변을 들 수 있다[5].

유육종증의 진단을 위해서는 특징적인 임상 양상, 진단검사의학적 소견, 방사선학적 소견, 그리고 다른 종류의 육아종 질환을 배제하여야 한다[2,5]. 현재까지 알려진 가장 명확한 진단 방법은 침범장기에서 생검으로 비건락성 육아종을 증명하는 것이다[2,5]. 유육종증의 육아종은 다른 질환의 육아종과 특별한 차이가 없으므로 크론병, 결핵, 이물질 반응, 위장관 악성 종양, 기생충, 세균, 진균, 림프종, 그리고 혈관염과 감별이 필요하며 유육종증은 헬리코박터균 감염, 비헬리코박터균 만성 위염, 특발성 육아종성 위염과 감별이 필요하다[1,5]. 본 증례에서 혈청 ACE는 106 U/L 증가되어 있었으며 하부 위장관 내시경에서 크론병을 의심할 만한 누공, 협착이나 항문주위 병변은 관찰되지 않았으며 결핵, 진균 감염을 배제하기 위한 항산성 도말법 및 dPAS 도말법에서 음성을 확인하여 다른 질환을 배제하였다. 위장관 침범이 있는 유육종증의 치료 원칙은 아직 대규모 연구 결과가 미흡하지만 질병의 활성도와 범위에 따라 치료 여부를 결정한다[1,3]. 스테로이드가 치료가 가장 기본적인 치료이며 경구용 prednisolone 20-40 mg 복용하며 점차 용량을 줄여 6개월 동안 10-15 mg을 유지 용량으로 복용한다[3]. 질병의 활성도는 임상적, 방사선학적, 그리고 혈청 ACE를 통하여 감시하게 된다[3]. 최근 보고에 따르면 스테로이드 복용 환자의 66%에서 증상 호전이 있었다[1,6,7]. 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)는 위궤양 병변이 있는 경우 효과적이며 경구 스테로이드에 치료 반응이 없거나 부작용이 심한 환자에서 대체 요법을 시도해 볼 수 있다[1,3]. 면역억제제인 methotrexate, azathioprine, leflunomide를 스테로이드 대체 혹은 추가적으로 사용해 볼 수 있으며 항 TNF- α 억제제는 스테로이드 및 면역억제제가 효과적이지 않은 경우 투여해 볼 수 있다[6]. 유육종증으로 인한 단백상실

성 장질환, 대장염에서 항TNF- α 억제제 치료로 호전된 사례 보고가 있었다[8-10].

본 증례는 경구 스테로이드 및 azathioprine 투여 후 전반적인 위장관 유육종증 소견의 호전이 있었다. 이에 저자들은 체중 감소, 복통으로 내원한 37세 남자에서 상하부 위장관 생검을 통하여 폐문부 침범 없는 위장관 전체를 침범한 유육종증으로 진단하였고 치료하였기에 문헌 고찰과 함께 증례를 보고하는 바이다.

요 약

위장관 침범 유육종증은 드물며 무증상을 보이는 경우가 많아 간과하기 쉽다. 조직학적 육아종 형성을 일으킬 수 있는 다른 질환과 감별을 요하며 조직학적 확진을 통해서 진단하여야 한다. 저자 등은 폐 침범없는 위장관 유육종증을 내시경하 생검을 통해 비건락성 육아종을 확인하여 진단하고 치료하였다. 이는 국내에서는 드문 증례이므로 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 유육종증; 위장관 침범

REFERENCES

1. Inomata M, Ikushima S, Awano N, et al. Upper gastrointestinal sarcoidosis: report of three cases. *Intern Med* 2012;51:1689-1694.
2. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-2165.
3. Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3184-3192; quiz 3193.
4. Spagnolo P, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM. Imaging aspects of the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Radiol* 2014;24:807-816.
5. Patel A, Sun JH, Kim I, et al. GI tract sarcoidosis: a review. *Pract Gastroenterol* 2013;37:25-38.
6. Vahid B, Spodik M, Braun KN, Ghazi LJ, Esmaili A. Sarcoidosis of gastrointestinal tract: a rare disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:3316-3320.
7. Tokala H, Polsani K, Kalavakunta JK. Gastric sarcoidosis: a rare clinical presentation. *Case Rep Gastrointest Med* 2013; 2013:260704.
8. Denys BG, Bogaerts Y, Coenegrachts KL, De Vriese AS. Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF-alpha the answer? *Clin Sci (Lond)* 2007;112:281-289.
9. Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoi-

- dosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Ann Intern Med 2001;135:27-31.
10. Pritchard C, Nadarajah K. Tumour necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. Ann Rheum Dis 2004; 63:318-320.