

Update on hypereosinophilic syndrome and Churg-Strauss syndrome

아주대병원 알레르기내과

신유섭

A. Hypereosinophilic syndrome (과다호산구증후군)

과다호산구증후군은 1975년 Chusid에 의해 처음으로 정의가 내려졌다. Chusid는 ① 6개월 이상 말초혈액에서 호산구가 $1500/\mu\text{l}$ 이상 관찰되고 ② 호산구가 증가할만한 다른 원인이 발견되지 않으며 ③ 호산구에 의한 기관의 침범이나 기능 이상이 발견될 때 과다호산구증후군으로 정의를 하였다. 그러나 이 정의는 시간이 흐름에 따라 점차 변화가 생겼는데 2010년 Simon등이 변경한 정의에 따르면, 먼저 $1500/\mu\text{l}$ 이상 되는 호산구를 아무런 처치 없이 6개월 이상 관찰할 수 없었으므로, 6개월 이전이라도 ① 2번 이상 독립된 검사에서 말초혈액의 호산구가 $1500/\mu\text{l}$ 이상으로 관찰할 수 있을 때로 변경되었고, 호산구가 말초혈액에서 $1500/\mu\text{l}$ 이상이 아니라도 조직을 침윤할 수 있으므로 ② 호산구 수에 관계 없이 조직 침윤이 있을 때, 그리고 ③ 호산구가 증가할만한 다른 원인이 발견되지 않을 때는 과다호산구증후군으로 바꾸어 정의하였다.

또한 과다호산구증후군의 기전에 대한 연구가 진행되면서 원인에 따른 과다호산구증후군의 분류도 진행되었는데, 2006년 Klion등의 보고에 따르면 과다호산구증후군은 ① Myeloid계열의 분화이상으로 발생하는 myeloproliferative hypereosinophilic syndrome ② 호산구 생성을 촉진하는 lymphocyte의 clonal disease로 발생하는 lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome ③ Eosinophilic gastrointestinal disease와 같이 호산구 증가가 특정 기관에 국한되어 발생하는 Overlap hypereosinophilic syndrome ④ 드물지만 유전성을 보이는 familial hypereosinophilic syndrome ⑤ Churg-Strauss syndrome처럼 다른 명확한 진단명이 있으면서 호산구가 말초혈액에서 $1500/\mu\text{l}$ 이상으로 관찰되는 associated hypereosinophilic syndrome으로 분류하였다. 이 분류는 이후에 언급할 원인에 따른 치료와 밀접한 연관이 있다.

과다호산구증후군의 진단은 호산구가 증가할 만한 다른 원인들의 배제한 후 exclusion diagnosis로 진단을 해야 하므로 진단과정에서 시행하는 검사가 많다. 진단을 위해 CBC with differential count, PB smear, Chemistry검사 등을 비롯하여 myeloproliferative hypereosinophilic syndrome을 알아보기 위하여 Vitamin B12, tryptase, PDGFR analysis

가 필요할 수 있으며, 경우에 따라서 lymphocytic hypereosinophilic syndrome을 알아보기 위하여 flow cytometry for T cell phenotyping이 필요할 수도 있다. 진단한 후에도 침범관 기관을 알아보기 위해서 EKG, Echocardiogram, EGD, Colonoscopy, abdominal CT, chest CT, pulmonary function test, 침범된 조직의 조직검사 등이 필요하다.

진단이 된 후에는 환자의 병력을 청취하면서 호산구의 수를 monitoring해야하는데, 이 과정에서는 아직 논란의 여지가 있다. 이론적으로는 침범한 조직의 호산구를 때마다 monitoring하는 것이 가장 이상적이거나 현실적으로 조직을 자주 얻는 것이 불가능하므로 가장 쉽게 임상적으로 적용 가능한 것은 말초혈액의 호산구 수이다. 과거 연구에서 호산구 수가 절대적으로 높은 환자의 과다호산구증후군의 예후가 좋지 않았다는 점, 상대적으로 호산구 수가 많은 myeloproliferative hypereosinophilic syndrome의 예후가 다른 type의 hypereosinophilic syndrome에 비해 병의 예후가 좋지 않다는 연구가 있으나 일반적으로 혈액내의 호산구 수는 조직 손상과 일치하지는 않는 것으로 알려져 있다. 두 번째로는 내시경 등과 같이 비교적 얻기 쉬운 조직에서 호산구 수를 monitoring하는 것이다. 하지만 이 방법 역시 과거 연구들에서 호산구 수의 감소와 증상의 호전이 일치하지는 않는다는 연구가 있어 추가적인 관찰 및 연구가 필요하다. 다른 candidate로는 호산구에서 분비되는 ECP, EDN, MBP, EPO같은 eosinophil granular protein이 있다. 이 물질들은 호산구의 활성을 대변하는 biomarker로 유용할 것으로 생각되지만, 호산구의 활성이 없어도 eosinophilic lysis로 증가되어 false positive로 나올 가능성을 배제할 수 없다는 단점이 있다. 이외에도 IL-5, IL-5 수용체, CD69, CD44와 같은 cell surface marker들도 연구되고 있다.

전통적으로 과다호산구증후군의 치료에는 corticosteroid와 다양한 cytotoxic agent들이 사용되어 왔으나, 분자생물학적 기법이 발생하면서 FIP1L1/PDGFR α mutation 양성인 myeloproliferative hypereosinophilic syndrome에는 imatinib이 치료제로 사용되어 좋은 성적을 나타내고 있으며, lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome에는 IL-5를 억제하는 단클론항체 치료인 Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab이 각광을 받고 있다.

이 중 가장 먼저 발명된 Mepolizumab은 2008년 Rothenberg 등이 NEJM에 발표한 논문에서 750mg을 4주마다 정맥주사로 투여하였을 때, corticosteroid의 요구량, 호산구 수, 치료 성공률, serum EDN수치를 호전시킴이 증명되었으며, 이후 연구들에서 long-term safety와 efficacy가 모두 증명되었다.

B. Churg-Strauss syndrome

Churg-Strauss syndrome은 주로 천식이 있는 환자에서 호산구 증가와 작은 혈관에 혈관염으로 인해 발생하는 질병으로 1951년에 Jacob Churg과 Lotte Strauss가 함께 처음으로 명명하였다. 이후 사람이름을 진단명에서 배제하려는 경향으로 2012년 Chapel Hill Consensus Conference에서 Eosinophilic granulomatous polyangiitis (EGPA)로 개명되었다.

EGPA는 병의 기전상 hypereosinophilic syndrome과 ANCA associated vasculitis 사이에 해당하는 병으로, 연구마다 차이는 있지만 EGPA에서도 약 30~40%에 해당하는 환자가 ANCA (주로 p ANCA)가 양성을 나타낸다.

ANCA 양성인 EGPA와 음성인 EGPA 환자 사이에 임상 양상의 차이도 나타나는데 ANCA 양성인EGPA환자는 혈관

염이 잘 발생하여 주로 renal involvement, mononeuritis multiplex, pulmonary hemorrhage 등이 잘 발생하고, ANCA 음성인 EPGA 환자는 심장이나 폐를 잘 침범하는 것으로 알려져 있다.

표 1. ANCA 유무에 따른 EPGA 임상 양상의 차이 (Sinico et al. Arthritis Rheum 2005;52:2926-35)

	ANCA positive	ANCA negative	P value
Constitutional Symptom	85.7%	56.9%	0.006
Purpura	25.7%	6.9%	0.015
Lung involvement	34.3%	60.3%	0.019
Pulmonary hemorrhage	20.0%	0%	0.001
Heart involvement	5.7%	22.4%	0.042
Mononeuritis multiplex	51.4%	24.1%	0.013
Renal involvement	51.4%	12.1%	<0.001

같은 EGPA라도 이러한 임상 양상의 차이로 인해 다시 EGPA를 분류하려는 노력들이 계속 시도되고 있는데, 2017년 European Respiratory Society Taskforce에서는 기존의 157명 EGPA 환자 cohort를 분석하여 Vasculitis가 있는 환자 93명과 ANCA가 없고 vasculitis 증상 이외에 다른 systemic 증상만 있는 64명을 따로 분류하고 Hypereosinophilic asthma with systemic manifestation이라고 명명하기도 하였다.

이 ANCA와 관련하여 2018년 9월에 중요한 논문이 발표되었다. Mukherjee 등이 Am J Respir Crit Care Med.에 발표한 내용에 따르면 23명의 EPGA 환자 (10명 ANCA 양성, 13명 ANCA 음성), 19명의 severe asthma 환자, 13명의 정상 대조군을 대상으로 대상자들의 serum과 sputum에서 ANCA를 조사하였는데 EGPA 환자가 다른 두 군 환자보다 ANCA 양성율이 의미 있게 높았고, 특히 serum에서 ANCA가 음성인 13명 중 10명에서 sputum에는 ANCA 양성으로 나타나 ANCA가 EGPA의 발생에 더욱 중요한 역할을 할 것이라는 사실을 증명하였다.

EGPA가 증명되면 이후 병의 예후는 예측하기 위하여 five factor score라는 것을 흔히 이용하는데, 1996년에 French vasculitis study group에서 처음 발표하였을 때에는 ① Proteinuria (>1g/24 hour) ② Renal insufficiency (serum creatinine >1.58mg/dL) ③ Cardiac involvement ④ severe gastrointestinal manifestation ⑤ CNS involvement 였고, 이 score에 따라 score 0이면 5 year mortality 12%, score 2 이상이면 5 year mortality 46% 이상이라고 발표하였으나, 같은 연구팀에서 2009년에 새로 발표한 five factor score에 따르면, ① 나이 65세 이상 ② cardiac insufficiency ③ Renal insufficiency (serum creatinine >1.7mg/dL) ④ gastrointestinal manifestation ⑤ absence of ENT manifestation 으로 변경되었고 특히 5번 변경사항인 ENT 증상은 증상이 있으면 좋은 예후 인자로 작용한다고 하였다.

Hypereosinophilic syndrome과 마찬가지로 EGPA의 치료도 IL-5에 대한 monoclonal antibody가 나온 이후에 획기적인 변화가 되고 있다. 2010년 Kahn 등이 2010년 J Allergy Clin Immunol에 Mepolizumab으로 EGPA를 치료한 case report를 발표한 이후로 다양한 연구가 시도되고 있는데, 2017년 Wechsler 등은 NEJM에 전세계 31개국에서 randomized, placebo-controlled, double blind study를 시행한 자료를 발표하였다. Mepolizumab group 68명,

placebo group 68명을 대상으로 mepolizumab 300mg을 SC로 주사하였을 때, EGPA의 remission이 대조군보다 5.91배 증가하였고 relapse는 대조군보다 32%감소하는 것을 증명하였다.

Hypereosinophilic syndrome과 EGPA는 혼하지는 않지만 치명적인 결과를 가져올 수 있는 호산구 관련 질환으로, 병태생리가 발전함에 따라 질병의 정의와 분류가 아직 논란의 여지가 있는 질환군이다. 병의 경과를 monitoring할 수 있는 이상적인 방법은 아직 연구 중에 있지만 IL-5에 대한 단클론 항체의 개발로 치료에는 많이 발전이 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

1. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Autoimmun Rev.* 2017 Jan;16(1):1-9.
2. Mukherjee M, Thomas SR, Radford K, Dvorkin-Gheva A, Davychenko S et al. Sputum ANCA in serum ANCA-negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (eGPA). *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 4.
3. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L et al. The Five-Factor Score Revisited. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jan;90(1):19-27.
4. Camillo Ribi, Pascal Cohen, Christian Pagnoux, Alfred Mahr, Jean-Pierre Arène et al. Treatment of Churg-Strauss Syndrome without Poor-Prognosis Factors. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):586-94.
5. Maxime Samson, Xavier Puéchal, Hervé Devilliers, Camillo Ribi, Pascal Cohen et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun.* 2013 Jun;43:60-9.
6. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2007 May 15;57(4):686-93.
7. Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Clinical Pathology Conference and Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Sep - Oct;6(5):1496-1504.
8. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med.* 2015 Sep;26(7):545-53
9. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jun;117(6):1292-302
10. Simon HU, Rothenberg ME, Bochner BS, Weller PF, Wardlaw AJ et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul;126(1):45-9
11. Khoury P, Makiya M, Klion AD. Clinical and biological markers in hypereosinophilic syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2017 Dec 22;4:240.
12. O'Sullivan JA, Bochner BS. Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):505-517.
13. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Apr;50(2):240-51

14. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Nov;92(11):1243-1259
15. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, Mannina D, Cariddi A et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int*. 2018 Jan 28
16. Khoury P, Bochner BS. Consultation for Elevated Blood Eosinophils: Clinical Presentations, High Value Diagnostic Tests, and Treatment Options. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep - Oct;6(5):1446-1453.
17. Michael J. Chusid, MD. Eosinophils: Friends or Foes? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep - Oct;6(5):1439-1444
18. Bochner BS, Book W, Busse WW, Butterfield J, Furuta GT et al. Workshop report from the National Institutes of Health Taskforce on the Research Needs of Eosinophil-Associated Diseases (TREAD). *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):587-96