

호산구이상증

충남대학교 의과대학 소아과학교실

김 선 영

= Abstract =

Eosinophil disorders

Sun Young Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Blood eosinophilia can be classified as either familial or acquired. Familial eosinophilia is a rare autosomal dominant disorder characterized by a stable eosinophil count. Acquired eosinophilia is classified further into a primary or secondary phenomenon depending on whether eosinophils are considered integral to the underlying disease. Primary eosinophilia is considered clonal in the presence of either a cytogenetic abnormality or bone marrow histological evidence of classified hematologic malignancies. Causes of secondary eosinophilia include infections, allergic or immunologic disorders, and drugs. Idiopathic eosinophilia belongs to a category of primary eosinophilia, and this is a diagnosis of exclusion. Cases with eosinophilia that lack evidence of clonality may be diagnosed as idiopathic hypereosinophilic syndrome after all causes of reactive eosinophilia have been eliminated. Genetic mutations involving the platelet-derived growth receptor genes (PDGFRA and PDGFRB) have been pathogenetically linked to clonal eosinophilia, and their presence predicts the treatment response to imatinib. In this review, I will present a clinical summary of both familial and acquired eosinophilia with emphasis on recent developments in molecular pathogenesis and treatment. (Korean J Pediatr 2009;52:643-648)

Key Words : Eosinophilia, Hypereosinophilic syndrome

서 론

호산구는 Wright 염색에 의해 밝고 붉은 주홍색의 과립이 세포질 내에 관찰되는 세포로 전체적으로는 호중구와 유사하나 대개 두 개의 분엽을 가진다. 호산구가 말초혈액에서 $100/\mu\text{L}$ 이하로 측정되는 경우를 호산구감소증이라고 하는데 스테로이드를 투여하거나 급성 감염, 또는 교감신경 자극이 있는 경우 관찰될 수 있다^{1,2)}. 이와는 반대로 호산구가 말초혈액에 $500/\mu\text{L}$ 이상이 있는 경우를 호산구증가증이라고 하며 이는 크게 가족성(familial)과 후천성(acquired)으로 나누어 생각할 수 있다^{3,4)}. 후천성의 경우는 원인에 따라 원발성(primary)과 이차성(secondary or reactive)으로 분류하며¹⁻⁴⁾, 원발성은 다시 클론성(clonal)과 특발성(idiopathic)으로 분류하는데 클론성은 세포유전학적 이상이 동반되거나 골수에서 조직학적 이상 소견이 있는 경우를 말하며 특발성은 선형 원인이 없이 호산구증가증과 연관된 증상이 나타나는 경우로 심장,

폐, 피부 등의 장기 손상이 동반되는 과호산구증후군(hypereosinophilic syndrome, HES)이 이에 해당된다^{3,4)}. 이차성은 감염, 알레르기, 면역학적 질환이나 약물 복용 후 나타나는 호산구증가증을 말하며 일시적인 경우도 있지만 만성적인 호산구증가증의 원인이 될 수도 있다¹⁻⁴⁾(Table 1).

본 연구에서는 호산구증가증과 연관된 질환들을 중심으로 그 원인과 발병기전 그리고 치료에 대하여 알아보고자 한다.

호산구증가증의 임상적 분류

1. 가족성호산구증가증(familial eosinophilia)

가족성호산구증가증은 매우 드문 질환으로 상염색체 우성으로 유전한다. HES와 비교하면 호산구의 수가 적고 호산구의 활성화 정도가 낮기 때문에 임상적으로 양성 경과를 보인다고 한다³⁾. 환자들의 세포유전학적 검사에서 5q31-33 염색체 이상이 발견될 수 있으며, Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) 유전자인 PDGFRB의 돌연변이가 보고된 바 있는데 이 또한 5q31-33에 위치하는 유전자이다³⁻⁶⁾. 이러한 이유로 클론성호산구증가증과의 연관성이 제시되고 있다³⁻⁶⁾.

Received : 18 May 2009, Accepted : 25 May 2009

Address for correspondence : Sun Young Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, 33, Munwha-ro, Jung-gu, Daejeon, 301-721 Korea

Tel : +82.42-280-7252, Fax : +82.42-255-3158

E-mail : nel1205@hanmail.net

Table 1. Classification and Causes of Eosinophilia

Disorders/Syndromes	Variant of disease
Familial	
Acquired	
Primary	
Clonal	Acute leukemia (AML, ALL), Chronic myeloid disorder Molecularly defined chronic myeloid disorder CML 8p11 syndrome PDGFRA ⁻ or PDGRAB-rearranged eosinophilic disorder Kit-mutated eosinophilic disorder Clinicopathologically defined chronic myeloid disorder MDS MPN MDS/MPN
Idiopathic	Idiopathic hypereosinophilic syndrome
Secondary or Reactive	
Transient	
Infections	Virus, fungus, and tuberculosis
Allergic diseases	Asthma, eczema, hay fever
Drug reactions	Iodides, aspirin, sulfonamide, nitrofurantoin, penicillin, cephalosporin
Chronic/Persistent	
Chronic helminth infections	Schistosomia, Toxocara canis, Enterobius vermicularis
Chronic viral infections	Human immunodeficiency virus
Immunologic disease	Hyper-IgE syndrome, Omenn syndrome, graft-versus-host disease
Malignancy	T-cell lymphoma/leukemia, B-cell lymphoma/leukemia
Endocrinopathy	Addison disease, growth hormone deficiency
Clinical syndromes/diseases	
Systemic	Kimura disease, Shulman's syndrome, Churg-Strauss syndrome, DRESS syndrome, Eosinophil-myalgia syndrome
Organ-restricted	Eosinophil esophagitis, eosinophil gastritis, eosinophilic panniculitis, Löffler's syndrome, eosinophilic pneumonia

Abbreviations : AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; PDGFR, platelet derived growth factor receptor; MPN, myeloproliferative neoplasm

2. 후천성호산구증가증(acquired eosinophilia)

1) 원발성호산구증가증(primary eosinophilia)

원발성은 클론성과 특발성으로 구분하는데 클론성호산구증가증은 분자유전학적 또는 세포유전학적 이상 소견이 발견되거나 골수검사에서 형태학적으로 혈액중양질환이 확인된 경우이다^{3, 4)}. 최근에는 수용체 타이로신 인산화효소 유전자인 PDGFRA, PDGFRB, 그리고 Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1)의 활성화 돌연변이에 대한 분자유전학적 연구가 활발히 진행되고 있어 클론성호산구증가증의 발병기전을 연구하는데 도움이 되고 있다⁷⁾. 특발성은 호산구증가증과 연관된 클론이나 이차적 원인이 밝혀지지 않고 장기 손상과 연관된 지속적인 호산구증가증을 보이는 경우에 해당된다³⁾.

(1) 만성호산구성백혈병, 기타(chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified, CEL-NOS)와 호산구증후군(HES) 2008년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의

분류에 의하면 호산구증가증(>1,500/μL)이 있으면서, 말초혈액에서 2% 이상 또는 골수에서 5-19%의 골수모세포가 관찰되고 특징적인 장기 손상을 동반하지만 분자유전학적 또는 세포유전학적으로 호산구증가증과 관련되어 있는 PDGFRA, PDGFRB, 그리고 FGFR1 유전자 재배열은 발견되지 않고 다른 골수성 질환과 연관되어 있다고 알려진 분자유전학적 또는 세포유전학적 이상 소견이 동반되어 있는 경우를 CEL-NOS라고 한다⁸⁾ (Table 2). HES는 CEL-NOS와 유사하지만 골수에서 골수모세포의 증가 없이 호산구증가증의 소견만 보이며 분자유전학적 또는 세포유전학적 이상 소견이 없고 또한 이차성으로 호산구증가증을 유발할 수 있는 원인이 없을 때 진단할 수 있다⁸⁾(Table 2). HES는 특징적인 장기 손상이 동반될 수 있는데 임상 증상은 무증상부터 심각한 심내막 심근섬유증(endomyocardial fibrosis)에 이르기까지 아주 다양하게 나타날 수 있다^{3, 4)}. 폐섬유증, 혈전증, 신경학적 이상증상, 점막 궤양, 그리고 피부 병변도 나타날 수 있으며 말초혈액 검사 소견상 경증의 빈혈과 혈소판감소증이 관찰될 수도 있다^{3, 4)}.

Table 2. The 2008 World Health Organization Classification Scheme for Myeloid Neoplasms

1. Acute myeloid leukemia
2. Myelodysplastic syndromes(MDS)
3. Myeloproliferative neoplasms (MPN)
3.1 Chronic myelogenous leukemia
3.2 Polycythemia vera
3.3 Essential thrombocythemia
3.4 Primary myelofibrosis
3.5 Chronic neutrophilic leukemia
3.6 Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise categorized (CEL-NOS)
3.7 Hypereosinophilic syndrome
3.8 Mast cell disease
3.9 MPNs, unclassifiable
4. MDS/MPN
4.1 Chronic myelomonocytic leukemia
4.2 Juvenile myelomonocytic leukemia
4.3 Atypical chronic myeloid leukemia
4.4 MDS/MPN, unclassifiable
5. Myeloid neoplasms associated with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1
5.1 Myeloid neoplasms associated with PDGFRA rearrangement
5.2 Myeloid neoplasms associated with PDGFRB rearrangement
5.3 Myeloid neoplasms associated with FGFR1 rearrangement (8p11 myeloproliferative syndrome)

Abbreviations : PDGFR, platelet derived growth factor receptor; FGFR1, Fibroblast Growth Factor Receptor 1.

(2) PDGFRA, PDGFRB, 또는 FGFR1 이상과 호산구증가증이 동반된 골수성 또는 림프성 종양(Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1)

① 만성호산구증가증(chronic eosinophilic leukemia, CEL) CEL 환자의 약 60%에서 호산구는 PDGFRA 유전자의 변이가 동반되는데 가장 흔하게 발견되는 종양단백은 FIP1L1/PDGFR1이며 이는 4q12에 위치하는 CHIC2 결손이 원인인데 Fluorescence in situ hybridization (FISH)로 진단할 수 있지만 일반적인 세포유전학적 검사로 진단하기는 어렵다⁹⁻¹². 그 외에도 PDGFRA 유전자가 BCR, KIF5B나 CDKRAP2와 융합된 유전자 변이도 발견되는데 이들은 세포유전학적 검사로도 진단이 가능하다^{7, 9, 10} (Table 3). CEL에서 발견되는 종양유전자 PDGFRA, PDGFRB 재배열은 imatinib의 표적이 될 수 있으므로 PDGFR 변이들에 대한 유전자 검사는 진단 시 반드시 포함해야 할 검사로 추천되고 있다는 사실은 기억할 만하다¹¹⁻¹³. FIP1L1/PDGFR1 유전자 변이를 가지는 CEL에서는 심내막심근섬유증이 특징적으로 나타날 수 있는데 시간이 지나면서 나타날 수도 있으므로 주의가 필요하다^{9, 12}. CEL 환자들 중 일부는 급성백혈병으로 진행할 수도 있으며 진단 시나 진단 이후의 장기 손상이나 CEL의 진행과

연관된 인자에 대해서는 정확히 밝혀진 바가 없다^{9, 12, 14}.

② 골수형성이상증후군(MDS), 골수형성이상/골수증식성종양(MDS/MPN), 그리고 골수증식성종양(MPN)

MDS에서 호산구증가증은 예후 면에서 매우 중요한 의미가 있다. 이는 이차성 급성골수성백혈병의 발생과 연관되어 있고 질병의 진행 정도를 반영하기도 하며 결과적으로 생존율을 낮추는 인자로 간주되고 있다¹⁵. 호산구증가증은 MDS가 진단된 이후에도 나타날 수 있는데 약 10%의 환자들에서 질병의 경과 도중 말초혈액에 10% 이상의 증중 호산구증가증을 보인다고 하며 이는 질병의 진행을 의미한다¹⁶. 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(chronic myeloid leukemia, CML)도 호산구증가증과 호염기구증가증이 진단 시부터 동반될 수 있는데 이 또한 예후와 연관 있는 것으로 생각되고 있다⁴. MPN에서는 JAK2 V617F 양성인 경우보다 PDGFRA, PDGFRB, 또는 FGFR1의 유전적 이상이 동반된 환자에서 호산구증가증이 더 흔하게 동반될 수 있으므로 호산구증가증이 동반된 MPN 환자들의 진단 시 PDGFRA, PDGFRB, 그리고 FGFR1에 대한 검사는 반드시 포함하여야 하는데 이는 PDGFRA와 PDGFRB 유전자 변이가 있는 경우 imatinib의 사용을 고려해 볼 수 있기 때문이다⁴. 일반적으로 MDS와 MPN에서의 호산구증가증은 6개월 이상 지속된다고 하더라도 심내막심근섬유증이나 다른 장기 손상을 유발하는 경우는 드물며 이는 PDGFRA 유전자 변이가 동반된 CEL과의 차이점이다¹⁶. 염색체 5q33에 위치하는 PDGFRB의 유전자 재배열은 호산구증가증이 동반된 만성골수성단구백혈병(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)에서도 나타나는데 이는 CEL 경우 보다 더 흔하게 나타날 수 있으므로 감별을 요한다⁸. 다계열형성 종양과 연관되어 있는 8p11 증후군(8p11 syndrome)은 간세포성백혈병/림프종(stem cell leukemia/lymphoma, SCLL)이라고도 하며 FGFR1 유전자 돌연변이가 발견될 수 있는데 단클론성 호산구증가증을 보인다^{4, 11}. 이 경우 가장 흔하게 보이는 세포유전학적 이상은 t(8:13)(p11;q12)이며 대다수 환자들에서 T-세포림프종이 관찰되거나 AML로 진행할 수도 있고 예후는 매우 좋지 않다^{4, 11}(Table 3). 전신성비만세포증(systemic mastocytosis, SM)의 경우도 질병이 진행한 경우에는 호산구증가증이 관찰될 수 있으며 이 또한 예후와 연관된 중요한 인자로 생각되고 있다^{17, 18}. 드물게는 호산구가 골수나 말초혈액의 주된 세포로 나타나 정확한 진단에 어려움을 겪는 경우도 있는데 이 경우 비만세포와 연관 없는 혈액학적 질환이 동반되어 있을 가능성도 고려해야 하며 그 대표적 예가 CEL이다^{17, 18}. 그러므로 SM에서 호산구증가증은 어떤 진단을 내리기 전에 정확한 진단을 위해 분자유전학적 검사가 필요하며, 확실한 진단적 검사가 더 실행되어야 정확한 진단을 내릴 수 있다는 것을 암시하는 소견이 된다¹⁷. 예를 들면, FIP1L1/PDGFR1은 비만세포 분화를 유발할 수 있는데 이는 SM에는 특이적이지 않지만 CEL에서 자주 나타나는 유전자 변이이다. 따라서 SM 환자가 CEL의 진단 기준도 만족시키는 경우 최종 진단은 SM/CEL이 될 것이다^{17, 18}. 특징적으로 SM에 나타나는 유전자 이상은 KIT 돌

Table 3. Molecular Markers and Cytogenetic Defects Associated with Myeloid Malignancies Presenting with Eosinophilia

Molecular defects	Cytogenetic defect	Disorder
CBF β /MYH11	inv (16)	AML M4-eo
CEV14/PDGFRB	t(5:14)(q33;p32)	AML
HCMOGT1/PDGFRB	t(5:17)(q33;p32)	AML
BCR/ABLp210	t(9:22)	CML
FIP1L1/PDGFRB	del(4q12)	CEL, SM/CEL, CMML, MPNs, unclassifiable
BCR/PDGFRB	t(4:22)(q12;q11)	CEL, MPNs, unclassifiable
KIF5B/PDGFRB	t(4:10)(q12;p11)	CEL
CDK5RAP2/PDGFRB	ins(9:4)(q33;q12q25)	CEL
ETV6/PDGFRB	t(5:12)(q33;p13)	CMML, CEL
BABAPTIN5/PDGFRB	t(5:17)(q33;p13)	CMML
KIAA1509/PDGFRB	t(5:14)(q31;q32)	CMML
RAB5/PDGFRB	t(5:17)(q33;p13)	CMML
HIP1/PDGFRB	t(5:7)(q33;q11.2)	CMML
HCMOGT1/PDGFRB	t(5:17)(q33;p11.2)	JMML
TP53BP1/PDGFRB	t(5:15)(q33;q22)	MPNs, unclassifiable
PDE4DIP/PDGFRB	t(1:5)(q23;q33)	MPNs, unclassifiable
ZNF198/FGFR1	t(8:13)(p11;q12)	SCLL, CEL, MPNs, unclassifiable
FOP/FGFR1	t(6:8)(p27;p11)	SCLL
TIF1/FGFR1	t(7:8)(q34;p11)	SCLL
MYO18A/FGFR1	t(8:17)(p11;q23)	SCLL
HERVK/FGFR1	t(8:19)(p12;q13.3)	SCLL
CEP110/FGFR1	t(8:9)(p12;q23)	SCLL
FGFR1OP2/PDGFRB	ins(12:8)(p11;p11p22)	SCLL
JAK2 V617F	-	PV, ET, PMF

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; CEL, chronic eosinophilic leukemia; MPN, myeloproliferative neoplasm; CMML, chronic myelomonocytic leukemia; JMML, juvenile myelomonocytic leukemia; SCLL, stem cell leukemia/lymphoma; SM, systemic mastocytosis; PDGFR, platelet derived growth factor receptor; FGFR, fibroblast growth factor growth factor receptor; PV, polycythemia vera; ET, essential thrombocythemia; PMF, primary myelofibrosis

연변이 D816V가 있는데 이는 모든 환자들에서 나타나지 않는다는 제한점이 있고 더욱이 말초혈액에서는 가음성(false-negative)으로 나타나지만 골수에서는 양성을 보이는 경우가 흔하므로 이를 진단하기 위해서는 반드시 골수 검사가 필요하다¹⁷⁾.

④ 악성 림프종(malignant lymphomas)과 급성백혈병(acute leukemia)

대다수의 림프계통의 종양이 호산구증가증과 동반되는데 T-세포림프종, 호지킨병, 그리고 드물지만 B-세포 비호지킨림프종, 급성림프구성백혈병이 그 예이다^{3, 4)}. PDGFRA와 FGFR1 유전자의 재배열은 T-또는 B-세포 림프구성백혈병과 림프종에서도 발견될 수 있으며 이때도 호산구증가증이 동반될 수 있다⁸⁾. T-세포림프종에서는 호산구증가증이 초기에 단독 증상으로 나타날

수도 있으나 호산구증가증이 반응성(reactive)으로 나타나는 경우가 더 흔한데 이는 종양성 T-세포가 호산구 성장인자인 IL-5와 GM-CSF를 분비하여 호산구증가증이 유발되는 것으로 알려져 있다^{4, 11)}.

(2) 이차성 호산구증가증(secondary or reactive eosinophilia)

어떤 원인에 의해서 일시적 또는 만성적으로 호산구증가증을 보이는 경우이며 바이러스, 곰팡이, 세균, 기생충에 의한 감염, 자가면역질환, 알레르기 질환, 혈액종양, 또는 특정 약물을 복용한 경우 등에서 이차적으로 나타날 수 있으며 이들 중 가장 흔한 원인은 기생충 감염이다⁴⁻⁷⁾.

호산구증가증이 있는 경우 임상 증상과 과거력이 진단에 매우 중요한 단서가 될 수 있는데 천식, 습진, 알레르기 비염의 증상이 있다면 다른 원인을 고려하기 전에 이에 대한 충분한 검사와 치료를 시행해야 한다^{3, 4)}. Aspirin이나 penicillin과 같은 약물 복용도 호산구증가증을 유발할 수 있으며 약물에 의한 경우 대개는 일시적이고 중단하면 회복되지만 드물게 심각한 조직의 손상이 동반되는 Drug Rashes with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) 증후군이 발생할 수도 있는데 이는 약물 복용 후 약 2-6주 후에 일어나는 반응으로 비정형 림프구가 증가하는 것이 특징이며 carbamazepine, allopurinol, cephalosporins, vancomycin, sulfasalazine 등이 원인 약제가 될 수 있다⁴⁾. DRESS 증후군의 전신 증상으로는 발열, 피부 발진, 림프절종대, 폐렴, 간염, 관절염 등이 있으며 간부전과 신부전의 위험이 높아진다^{3, 4)}.

호산구증가증과 연관되어 나타나는 임상 증후군들에는 주로 아시아 남자에서 원인 불명의 두경부 림프절종대가 나타나고 혈청 IgE가 증가하는 Kimura병(Kimura disease)과 공피증(scleroderma)과 유사하게 피부, 근육이 비후되며 고감마글로불린혈증이 나타나지만 Raynaud 현상(Raynaud phenomenon)이 동반되지 않는 것을 특징으로 하는 호산구성근막염(eosinophilic fasciitis)인 Shulman 증후군(Shulman syndrome), 그리고 천식이 있는 환자에서 작거나 중간 크기 동맥의 전신성 혈관염과 육아종증(granulomatosis)이 나타나는 Churg-Strauss 증후군 등이 있을 수 있다^{3, 4)}.

하나의 장기에 국한된 염증성 질환들이 호산구증가증과 동반되어 발생할 수도 있는데 위장관계는 호산구의 표적기관으로 말초혈액의 호산구증가증이 없이도 호산구식도염(eosinophil esophagitis), 호산구위염(eosinophil gastritis)과 같은 장기 특이적인 호산구성 만성염증성질환(chronic inflammatory disease)들이 발생할 수 있다¹⁹⁾. 폐도 호산구의 표적기관이 될 수 있으며 자연 회복이 가능한 폐렴부터 아토피와 천식이 있었던 환자들에서 나타나는 만성 호산구성폐렴(eosinophilic pneumonia)에 이르기까지 다양한 임상 증상을 보일 수 있다^{4, 20)}. 이외에도 애디슨병(Addison disease), 성장호르몬부족증(growth hormone deficiency)과 같은 내분비질환이나 전이암(metastatic cancer), 림프종 환자들에서 부종양증후군(paraneoplastic syndrome)에 의해 호산구증가증이 동반될 수 있다^{21, 22)}.

호산구증가증의 치료

호산구증가증의 치료에 있어 우선적으로 고려해야 할 점은 원인 질환에 대한 치료가 선행되어야 한다는 것이다. 이차성으로 호산구증가증이 나타나는 경우 기저 질환에 대한 치료가 가능하다면 먼저 치료해야 하는데 많은 경우 호산구증가증의 증상 치료만으로도 충분하기 때문이다^{23, 24}. 그러나 만일 선행 질환이 HES와 동반되어 있다면 증상 치료만으로는 조절이 되지 않으며, 증상이 있거나 진행성인 경우 스테로이드 제제가 우선 사용될 수 있다. 스테로이드에 반응이 없는 경우 hydroxyurea, 인터페론- α , etoposide 등이 사용되고 있으며 최근에는 항IL-5 항체인 mepolizumab이나 항CD52 항체인 alemtuzumab도 시도되고 있고 모든 약제에 반응이 없는 경우 조혈모세포이식을 고려할 수도 있다²³⁻²⁵.

최근에는 호산구증가증과 동반된 CEL이나 다른 혈액종양 질환들에서 분자유전학적 이상 소견들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있어 이러한 중앙유전자 변이들을 이용한 표적 치료가 가능해지고 있다. 가장 흔하게 발견되는 유전자재배열은 PDGFRA와 PDGFRB인데 이 융합유전자 생성물은 imatinib의 표적이 되고 있으며 대부분의 환자들에서는 오랫동안 반응을 보이지만 일부에서는 용량의 증량이 요구된다거나 저항성이 생기기도 하는데 그러한 환자들에게는 nilotinib이나 dasatinib 또는 sorafenib 등이 시도될 수 있다¹²⁻¹⁴. 또 다른 치료로 인터페론- α 나 hydroxyurea 또는 alemtuzumab 등을 사용할 수 있으며 만일 백혈병으로 진행한다면 고용량암화학요법과 함께 조혈모세포이식을 고려해 볼 수 있다^{23, 24}.

만일 FIP1L1/PDGFR α 양성 CEL 환자가 기관 손상 없이 진행하지도 않고 몇 년 이상 안정적으로 지낸다고 하면 어떤 치료도 필요 없을 수 있다. 이러한 경우, 만일 호산구가 낮게 유지된다면 장기 손상의 증상이 나타날 때까지 치료를 기다리는 것이 추천되고 있지만 진행의 위험을 예측할 수 있는 인자가 없으므로 주의 깊은 관찰을 요한다^{23, 24, 26}.

결론

호산구증가증은 다양한 질환들의 진단적, 예후적 측면에서 중요한 인자가 되고 있다. 최근 이러한 질환들에서 분자유전학적 또는 세포유전학적 표지자들에 대한 관심이 증가하게 되면서 확진에 도움이 되고 있으며 이는 또한 치료제를 선택함에 있어서도 중요한 단서를 제공한다. 호산구증가증의 원인 질환에 대한 이해와 표적 치료에 대한 관심은 향후 치료법의 발전과 연결되어 예후 면에서도 기대할 만한 향상과 연결될 수 있을 것으로 생각된다.

References

- Hollman SM, Gallin JL. Disorders of granulocytes and monocytes. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Co, 2005:349-57.
- Wardlaw A. Eosinophils and their disorders. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Co, 2006:863-78.
- Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:75-83.
- Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol* 2006;133:468-92.
- Bakhshi S, Hamre M, Mohamed AN, Feldman G, Ravindranath Y. t(5;9)(q11;q34): a novel familial translocation involving Abelson oncogene and association with hypereosinophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:82-4.
- Baxter EJ, Kulkarni S, Vizmanos JL, Jaju R, Martinelli G, Testoni N, et al. Novel translocations that disrupt the platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFRB) gene in BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Br J Haematol* 2003;120:251-6.
- Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999;79:1283-316.
- Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009;59:171-91.
- Bain BJ, Fletcher SH. Chronic eosinophilic leukemias and the myeloproliferative variant of the hypereosinophilic syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:377-88.
- Haferlach T, Bacher U, Kern W, Schnittger S, Haferlach C. The diagnosis of BCR/ABL-negative chronic myeloproliferative diseases (CMPD): a comprehensive approach based on morphology, cytogenetics, and molecular markers. *Ann Hematol* 2008;87:1-10.
- Fletcher S, Bain B. Eosinophilic leukaemia. *Br Med Bull* 2007;81:115-27.
- Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, Flynn HC, Pateroster SF, Shearer BM, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR α fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;102:3093-6.
- Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, Russell-Jones R, Bain BJ, Baxter EJ, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* 2002;347:481-7.
- Wang LN, Pan Q, Fu JF, Shi JY, Jin J, Li JM, et al. FIP1L1-PDGFR α alone or with other genetic abnormalities reveals disease progression in chronic eosinophilic leukemia but good response to imatinib. *Chin Med J* 2008;121:867-73.
- Matsushima T, Handa H, Yokohama A, Nagasaki J, Koiso H, Kin Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood* 2003;101:3386-90.
- Wimazal F, Baumgartner C, Sonneck K, Zauner C, Geissler

- P, Schur S, et al. Mixed-lineage eosinophil/basophil crisis in MDS: a rare form of progression. *Eur J Clin Invest* 2008; 38:447-55.
- 17) Valent P, Akin C, Escribano L, Födinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, et al. Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria. *Eur J Clin Invest* 2007;37:435-53.
- 18) Böhm A, Födinger M, Wimazal F, Haas OA, Mayerhofer M, Sperr WR, et al. Eosinophilia in systemic mastocytosis: clinical and molecular correlates and prognostic significance. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:192-9.
- 19) Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Clin North Am* 2008;37:333-48.
- 20) Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, Shanks GD, Ockenhouse CF, Smoak BL, et al. Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA* 2004;292:2997-3005.
- 21) Anagnostopoulos GK, Sakorafas GH, Kostopoulos P, Margantinis G, Tsiakos S, Terpos E, et al. Disseminated colon cancer with severe peripheral blood eosinophilia and elevated serum levels of interleukine-2, interleukine-3, interleukine-5, and GM-CSF. *J Surg Oncol* 2005;89:273-5.
- 22) Kawada Y, Yamamoto Y, Noda M, Asayama K, Shirahata A. High prevalence of eosinophilia in growth hormone-deficient children. *Pediatr Int* 2001;43:141-5.
- 23) Sheikh J, Weller PF. Advances in diagnosis and treatment of eosinophilia. *Curr Opin Hematol* 2009;16:3-8.
- 24) Kalac M, Quintás-Cardama A, Vrhovac R, Kantarjian H, Verstovsek S. A critical appraisal of conventional and investigational drug therapy in patients with hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia. *Cancer* 2007;110:955-64.
- 25) Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215-28.
- 26) Tefferi A. Modern diagnosis and treatment of primary eosinophilia. *Acta Haematol* 2005;114:52-60.