대한내과학회지: 제 89 권 제 2 호 2015 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2015.89.2.249

배양 음성 심내막염처럼 발생한 심장 침범 베체트병 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

윤희영 · 박신희 · 정수민 · 서유리 · 서보미 · 김성한 · 유 빈

A Case of Cardiac Behçet's Disease Mimicking Culture-Negative Infective Endocarditis

Hee-Young Yoon, Shin Hee Park, Soo Min Jeung, Yu ri Seo, Bo Mi Seo, Sung-Han Kim, and Bin Yoo

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Behçet's disease is an inflammatory disorder of unknown etiology with multi-organ involvement. Although it rarely involves the heart, once the heart is involved the results can be devastating. However, since cardiac involvement has various manifestations, diagnosis is challenging. The clinical features and echocardiographic findings of cardiac Behçet's may mimic culture-negative infective endocarditis. A correct diagnosis is usually made postoperatively. Here, we report the case of a 55-year-old male who was initially diagnosed with infective endocarditis that caused metastatic vertebral osteomyelitis. He underwent immediate cardiac surgery and received empirical antibiotics, but all culture findings were negative; however, he had a sustained fever and elevated inflammatory marker levels. After reviewing the results of pathologic and imaging studies, a final diagnosis of cardiac Behçet's disease was made. He was successfully treated with a high dose of corticosteroids. This report demonstrates a rare case of cardiac Behçet's disease mimicking culture-negative infective endocarditis. (Korean J Med 2015;89:249-253)

Keywords: Behcet syndrome; Endocarditis; Spondylitis

서 론

베체트병(Behcet's disease)은 원인 미상의 만성적이며 여러 기관을 침범하는 질병으로 반복되는 구강, 성기 궤양, 안구 침범, 피부 병변을 포함한 여러 가지 임상 증상으로 발현한다[1]. 베체트병의 심장 침범은 매우 드물고 심내막염, 심근 경색, 좌심방 동맥류, 대동맥 판폐쇄부전증, 심장 내 혈전, 관상동맥 질환 등 다양한 임상 증상으로 발현한다. 특히 심장 침범 베체트병에서는 베체트병의 진단 기준이며 첫 진단 시 90% 가량 동반되는 구강, 성기 궤양 동반 없이 발열, 흉통, 호흡곤란 등 비전형적인 증상을 호소하며 내원하여 진단에 어려움이 따른다[2]. 저자들은 배양 음성 심내막염으로 진

Received: 2014. 10. 6
Revised: 2014. 11. 12
Accepted: 2014. 12. 30

Correspondence to Sung-Han Kim, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3305, Fax: +82-2-3010-6970, E-mail: shkimmd@amc.seoul.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.

단받고 수술 후 치료 중인 환자에서 최종적으로 심장 침범 베체트병으로 진단된 증례를 경험하였기에 이를 보고한다.

증 례

환 자: 55세 남자

주 소: 발열

현병력: 평소 경미한 허리 통증을 호소하였고, 3주 전부터 허리 통증이 악화되어 한방병원에 내원하여 비 조영증강 허리 자기공명 영상(nonenhanced L-spine magnetic resonance imaging [MRI])을 시행 후 요추 및 경추 추간판 탈출증을 진단받았다. 이후 물리치료, 소침술 등 대증적 치료를 하며 지내던 중 1일 전부터 고열이 동반되어 응급실을 방문하였다.

과거력: 환자는 20년 전 폐결핵을 진단받고 완치 받았으며 평소 복용 중인 약물은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 90/49 mmHg, 맥박 83회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.9℃였고 의식은 명료하였다. 신체검사에서 흉부 청진에서 호흡은 깨끗하였고 좌측 3-4 늑간에서 3도의 확장기 심잡음이 청진되었다. 침을 맞은 부위에는 피부 감염증을 의심할 만한 소견은 없었고 하부 요추, 경추 압통도 없었다. 신경학적인 검사에서 양측 하지의 근력과 감각은 정상이었다.

혈액 검사 소견: 내원 시 말초혈액 검사에서 백혈구 수치가 12,500/mm^3로 증가되었고, 생화학 검사에서 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)이 12.14 mg/dL로 상승되었다. 이외 혈청 생화학 검사 및 혈액응고 검사는 모두 정상 범위였다.

방사선학적 소견: 흉부 단순 촬영 검사에서 이상 소견 없었으며 척추 골수염을 의심하여 조영증강 허리 MRI를 시행하였고, T2 강조 영상(T2 weighted sequence)에서 고신호(high signal)의 다발성 병변이 인접한 경추 4, 5, 6번, 흉추 4, 5번, 요추 1, 2번 척추에 나타나 화농성 혹은 척추 골수염 가능성이 높을 것으로 생각하였다(Fig. 1A and 1B).

심전도 소견: 분당 77회로 동율동의 1도의 방실 차단(1st A-V block)이 확인되었다.

치료 및 경과: 입원 2일째 항생제를 사용하지 않은 상태에서 요추 2번에 대해 컴퓨터 단층 촬영 유도하 뼈조직 검사를 시행하였고, 이후 2쌍의 혈액배양 후에 경험적 항생제로 cefazolin을 투약하였다. 그러나 발열이 지속되고 혈액 및 뼈조직에서 배양되는 균이 없고, 뼈조직 검사 결과는 만성 염증이 확인된 것 외 그람 염색, acid fast bacillus (AFB) 염색, periodic acid-Schiff (PAS) 염색, 결핵균 중합 효소 연쇄반응(*Mycobacterium tuberculosis* complex polymerase chain reaction) 모두 음성이었다. 입원 3일째 심초음파를 시행하였고, 대동맥판막 폐쇄 부전과 승모판의 증식증(vegetation)으로 의심되는 종괴가 확인되어(Fig. 2A and 2B) 응급 수술을 시행하였다. 수술장에서 대동맥판의 천공 및 승모판의 염증, 좌심방 천장을 침범하는 고름주머니와 같은 병변(pus-sac like lesion)과 상행 대동맥의 부종성 변화가 확인되어 모두 절제하였고 대동맥 판막 치환술 및 벤탈 수술(Bentall operation), 승모판 판막 치환술을 시행하였다. 절제된 조직에서 그람, AFB 염색 및 균배양검사, 병리 조직 검사를 시행하였고 수술 후 지역사회 획득 감염성 심내막염에 준해 항생제는 ampicillin, ceftriaxone로 변경하여 투약하였다. 이후 발열이 지속되고 수술장 조직 배양 및 5일 이상 배양을 연장한 혈액검사에서 배양된 균이

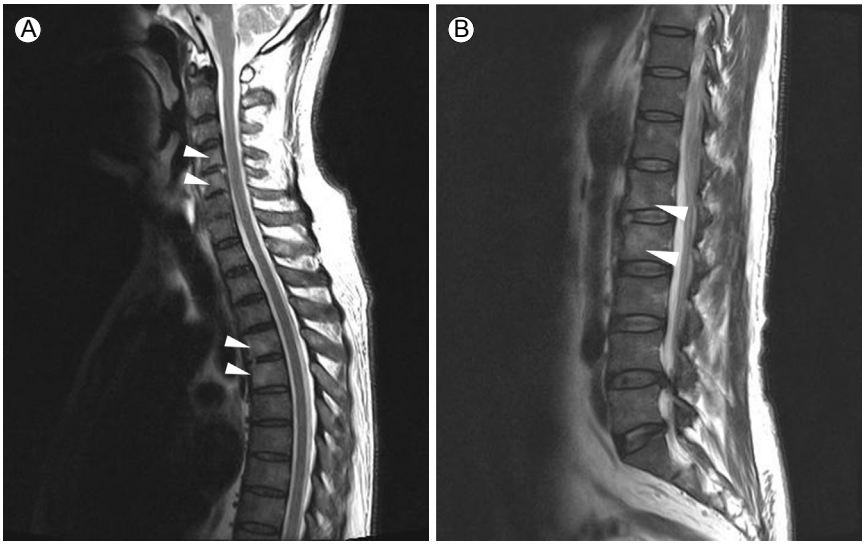

Figure 1. T2-weighted magnetic resonance images of the whole spine were obtained. (A) The cervical and thoracic vertebrae image showed a change in the bone marrow signal and enhancement of the vertebral body with focal T2 high signal lesions at C4-5 and T4-5 (arrowheads). (B) The lumbar vertebrae image revealed a change in the bone marrow signal and enhancement of the vertebral bodies at L1-2 (arrowheads) with mild subligamentous spread at the anterior longitudinal ligament.

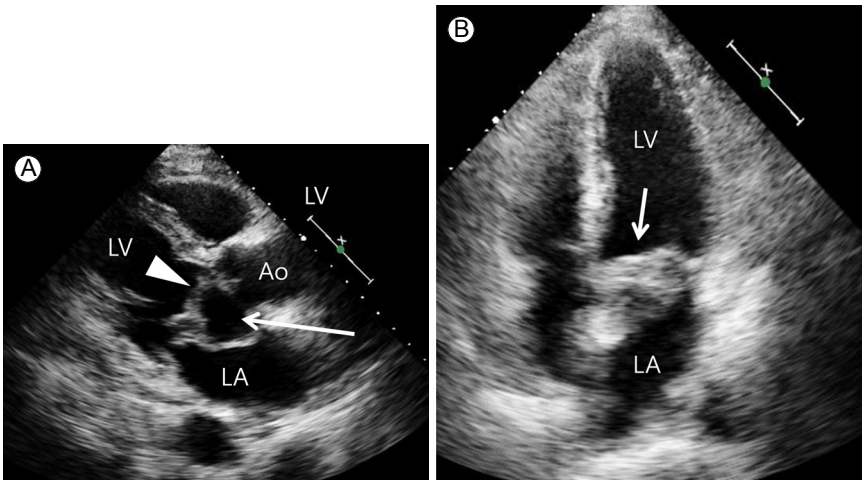

Figure 2. Preoperative echocardiographic findings. (A) Transthoracic echocardiography revealed redundant motion of the elongated aortic cusps (arrowhead), as seen in aneurysmal changes. A periaortic echo-free space (arrow) in the aortic root with severe aortic regurgitation was demonstrated. (B) The four-chamber view showed a vegetation-like mobile mass (arrow) involving the anterior mitral valve leaflet.

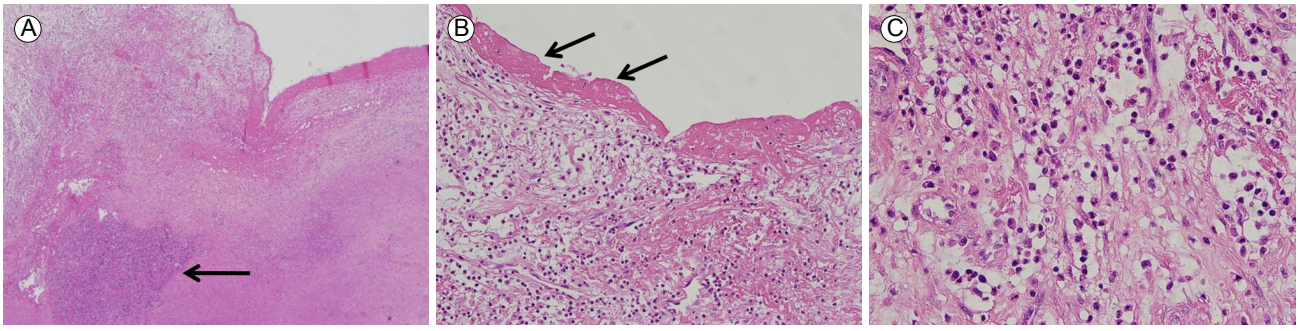

Figure 3. Histological findings of the aorta and aortic valves. (A) The valves showed marked acute inflammation with microabscesses (arrow) and granulomatous tissues (hematoxylin and eosin [H&E] staining, ×40). (B) Extensive loss of the endothelial lining with fibrin deposition in the aortic valve (i.e., the "red-painting sign") was observed (arrows; H&E staining, ×80). (C) Mixed infiltrates of neutrophils, lymphohistiocytes, and plasma cells were present in the valvulitis (H&E staining, ×200).

없어, 배양 음성 심내막염 가능성이 높을 것으로 판단하고 Q 열(Q fever), Bartonella에 대한 항체 검사를 추가로 시행하였고 gentamicin, ampicillin/sulbactam으로 항생제를 변경하였다. 입원 17일째 발열 호전 없고 백혈구 증가증 및 CRP, 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)의 상승 지속되어 doxycyclin을 추가하였고 발열은 호전되었으나 CRP, ESR 상승은 호전되지 않았다. 이에 대해 결합조직질환과 같은 비감염성 질환 가능성을 생각하여 검사 기록 및 임상 경과를 재검토하였다. 이전 감염성 심내막염에서 비특이적으로 관찰될 수 있는 판막염(valvulitis)으로 생각한 병리 조직 검사를 재검토하였고, 판막에 다수의 미소농양(microabscess) 및 육아종 조직(granulation tissue)이 급성 염증소견과 함께 확인되었고, 내피 조직이 광범위하게 상실되고 섬유소 침착물로 대체된 베체트병에서 특징적으로 나타날 수 있는 소견들을 확인하였다(Fig. 3A, 3B, and 3C). 또한, 그람 염색, AFB 염색, PAS & silver 염색에서도 확인된 미생물이 없었다. 심초음파도 첫 진단 당시 대동맥 판막이 얇아져 있으며 대동맥 판막에서 승모판까지 이어진 결함(defect)이 관찰되며, 증식증으로 생각하는 종괴가 확인되어 감염성 심내막염에 합당한 소견이라 판단하였으나 재검토 결과 베체트병의 심장 침범 시 특징적으로 나타날 수 있는 대동맥판막의 과잉성(redundancy) 및 무에코 공간(echo free space), 종괴와 같은 병변(mass like lesion)의 가능성이 높을 것으로 판단하였다(Fig. 2A and 2B). 이러한 소견들로 베체트병의 가능성이 높을 것으로 판단하여 베체트병의 임상적 증상과 다른 기관 침범을 확인하였고, 평소 자주 반복되는 구강 궤양 외 안과 검진, 패설지 반응(pathergy test)은 모두 음성으로 확인되었고 이외 다른 기관 침범 소견도 뚜렷하지 않았다. 이후 반복되는 균 배양에 배양되는 균은 없고 Q열, Bartonella 항체도 모두 음성으로 확인되어 배양 음성 심내막염보다는 베체트병 심장 침범 및 척추 침범의 가능성이 높을 것으로 판단하고 입원 29일째 프레드니솔론 30 mg 하루 2번 투약을 시작하였다. 이후 입원 41일

째 CRP, ESR 정상화되었으며 추가로 시행한 human leukocyte antigen (HLA) 유형 분류에서 HLA-B 51 양성이 확인되었다. 수술 후 추적 관찰한 흉부 심초음파에서 판막 및 심장 기능의 이상 없음을 확인하였고 입원 45일째 추적 관찰한 조영증강 허리 자기공명 영상에서 경추 4-5번, 흉추 4-5번, 요추 1-2번 골수 및 추간판의 T2 고신호 다발성 병변이 첫 영상에 비해 호전된 것을 확인하였다. 스테로이드를 투약 후 발열 없이 안정적인 상태였으며, 입원 51일째 퇴원하였고 특별한 증상 없이 류마티스내과 외래에서 통원 가료 중이다.

고 찰

베체트병의 심장 침범은 유병률이 명확하게 보고되지 않았으나 여러 연구들에서 전체 베체트병 환자들 중 대략 7-46%의 침범이 보고되며, 다른 기관 침범에 비해 사망률 및 이환률이 높아 진단이 매우 중요하다[1]. 심장을 침범한 베체트병은 드물고 전형적인 베체트병에서 나타나는 초기 증상과는 다른 비전형적인 증상들을 주소로 나타나는 경우도 다수 있기에, 발열 및 오한을 주소로 내원하여 감염성 심내막염으로 진단받고 본 증례와 같이 수술 및 치료 경과 도중 뒤늦게 베체트병으로 진단받기도 한다[3].

심장을 침범한 베체트병은 대부분이 대동맥 근부를 포함한 대동맥염의 형태로 나타나며 대동맥 판막 파괴 및 대동맥 판막 부전으로 이어진다[4]. 베체트병 심장 침범에서 특징적인 심초음파 소견을 보이는데 이와 관련된 몇몇의 연구들을 살펴보면 모두 공통적으로 대동맥 판막이 상당히 얇아지며 과잉성이 보이고, 판막륜(annulus)내 무에코 공간이 특징적으로 나타남을 보고하였다[5]. 우리 증례에서도 수술 전 심초음파를 재검토한 결과 이와 같은 특징을 찾아볼 수 있었다. 그러나 심초음파만으로 베체트병 심장 침범과 감염성 심내막염이 잘 구분이 되지 않는 경우도 있다. 베체트병 심장 침범에서 종종 유동적인 종괴를 동반하는데 이것은 증식증과 잘 구분이 되지 않으며, 무에코 공간은 감염성 심내막염에서 동반된 농양이 진행하여 그 범위가 넓어진 양상과 비슷하여 감염성 심내막염으로 오인되기도 한다[5].

Lee 등[6]은 베체트병 심장 침범 환자들의 심장 수술 후 병리조직검사를 바탕으로 베체트병에서 특징적인 병리 조직 소견을 발표하였는데 대동맥 기부(aortic root)에 급성, 만성의 다양한 염증 소견이 혼재한 대동맥 판막염 및 미소농양이 관찰되고, 광범위하게 내피 조직이 상실되며 그 자리를 섬유소의 침착물로 대체된 소견(red-painting sign)을 보인다고 보고하였다. 이러한 소견은 빈도는 낮으나 감염성 심내막염에서도 나타날 수 있는 것으로 보고되었다. 그러나 감염성 심내막염은 베체트병의 심장 침범이 주로 대동맥 판막이나 삼첨판을 침범하는 것에 비해 어떠한 판막이라도 침범할 수가 있고, 급성 혹은 아급성의 단일한 단계의 염증 소견을 보인다. 또한 조직을 그람 및 특수 염색으로 염색 시 미생물이 조직에서 보이며 조직 및 혈액배양에서 배양되는 균이 있고 구강, 성기 궤양이 나타나지 않는다는 점이 차이점으로 나타난다. 우리 증례에서 수술 후 병리 조직 검사 결과를 다시 분석했을 때 이와 같은 베체트병에서 특징적으로 나타날 수 있는 병리소견이 관찰되었다. 즉, 그람 및 특수 염색에서 확인된 미생물이 없었으며 혈액, 조직에서 배양된 균이 없었고, 심장 초음파와 병리소견에서 베체트병에서 특징적인 소견을 종합적으로 판단하여 배양 음성 심내막염보다 베체트병의 심장 침범 가능성이 높은 것으로 판단 후 스테로이드를 사용하였고 임상 증상 및 염증수치의 호전을 확인하였다.

베체트병의 발병은 명확하지 않으나 다양한 기관을 침범하고 임상 증상의 악화와 호전을 반복하는데 근골격계를 침범하는 경우, 가장 흔하게 보고된 증상은 관절염 및 관절통이었고 드물게 골괴사, 근육통, 섬유 근육통이 보고되었다[7]. 그러나 뼈를 직접 침범하여 척추 골수염 양상으로 발생한 베체트병의 증례보고는 없었다. 척추 골수염 진단을 위해서 조영 증상 자기공명 영상이 많이 이용되는데 전형적으로 감염 발생 후 약 1-2일 내 염증성 부종으로 인해 정상 골수 신호의 변화를 보이게 되고, T1 강조 영상에서 골수의 신호가 떨어지며 T2 강조 영상에서는 골수 신호가 증가되는 소견을 보인다. 자기공명 영상은 약 90%의 정확도로 척추 골수염을 진단 가능하고 높은 음성 예측도를 보이나, 양성 예측도는 반응성 골수 부종 등 비감염성 원인으로 인한 신호변화도 골수염과 같은 변화를 보일 수 있기에 높은 편은 아니다. 척추 골수염이 진행할수록 종판(endplate) 및 추간판, 주변 연조직으로 범위가 넓어지며 결국에는 종판이 파괴되며 척추 인접 농양 등으로 퍼지게 되는 것이 특징적인 소견이다[8,9]. 그러나 우리 증례에서 자기공명 영상을 확인 시 골수의 염증 시 나타나는 신호 변화는 나타나나 골수 침범에 비해 종판 침범은 명확하지 않고 주변 조직으로 파급도 심하지 않아 전형적인 척추 골수염 소견을 보이지는 않았으나, 골수를 침범하는 진행성 염증으로 보이는 신호 변화가 관찰되었고 침을 맞은 과거력, 발열 등 임상 증상 고려 시 척추 골수염을 가장 먼저 생각하였다. 우리 증례에서는 항생제 사용 전 뼈 조직검사를 시행하였고 검체 및 혈액에서 배양된 균이 없고, 그람, AFB,

PAS 염색에서도 모두 음성으로 확인되었으며 조직 검사에 호중구 및 육아종 소견은 없었다. 이와 같은 결과를 고려할 때 척추 병변 역시 베체트병 침범 가능성을 고려해 볼 수 있으며 스테로이드 투약 후 17일 추적 검사한 자기공명 영상에서 병변은 호전이 확인된 점은 척추 골수염이 발생한 베체트병을 시사하는 소견이다.

일반적인 혈액배양에서 균이 배양되지 않는 배양 음성 심내막염은 진단 기준의 차이, 역학적 요인, 혈액배양 전 항생제 사용의 유무 등 여러 가지 요인에 의해 차이는 있으나 총 심내막염 증례 중 약 2.5-31%를 차지하는 것으로 알려져 있다. 외국의 자료이기는 하지만 이러한 배양 음성 심내막염은 전체 심내막염에서 많게는 30% 정도로 보고하고 있고, 가장 흔한 원인으로 Q열과 Bartonella로 보고하고 있다[10]. 우리 증례에서는 모든 배양 검사에서 음성으로 확인되었으며 두 차례 시행한 Q열, Bartonella 항체 검사 역시 음성으로 확인되었고 여러 항생제 사용에도 임상증상의 호전이 없었으나 스테로이드 사용 후 임상증상의 호전이 확인되어 감염성 심내막염보다는 베체트병의 심장 침범에 합당한 것으로 판단하였다. 그러나 실제로 이 환자는 베체트씨병의 진단기준으로 많이 사용하는 Internation Study Group (ISG)에서 반복되는 구강궤양만을 만족하고 다른 기준은 충족하지 않았다. 이전에 이 등도 12명의 심장을 침범한 베체트병을 분석한 논문에서도 2명을 제외하고 모두 입원 당시에 ISG 기준을 만족하지 않는 것으로 보고하였다[6]. 그러므로 베체트병은 다양한 임상상으로 나타날 수 있기 때문에 일반적으로 널리 쓰이고 있는 진단기준에 부합하지 않는 경우가 있으므로 주의가 필요하다. 따라서 우리나라와 같이 베체트병의 유병률이 높은 지역에서는 배양 음성 심내막염이 의심되는 경우 베체트병의 심장 침범의 가능성도 원인이 될 수 있으므로 여기에 감별진단이 필요하다고 생각한다.

요 약

저자들은 척추 골수염과 배양 음성 심내막염으로 진단되었으나 치료 과정에서 비전형적인 임상 경과를 보여 병리 조직 검사 및 영상 자료를 재검토하여 베체트병으로 진단된 증례를 문헌고찰과 함께 보고한다.

중심 단어: 베체트병; 배양 음성 심내막염; 척추골수염

REFERENCES

1. Sezen Y, Buyukhatipoglu H, Kucukdurmaz Z, Geyik R. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. Clin Rheumatol 2010;29:7-12.
2. Park KM, Song JK, Kang DH, et al. Clinical characteristics of patients with cardiac involvement in Behçet's disease. Korean Circ J 2005;35:847-853.
3. Zou Y, Ni Y, Liu X, Chen X. Misdiagnosis of Behçet's disease with unknown protracted fever and chill after surgical excision of cardiac tumor. Rheumatol Int 2012;32:2177-2179.
4. Grimaldi A, De Gennaro L, Chiara Vermi A, et al. Cardiac valve involvement in systemic diseases: a review. Clin Cardiol 2013;36:117-124.
5. Poppas A, Coady M. Echocardiographic findings and cardiac surgical implications of aortitis and valvulitis in Behçet's disease. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:1275-1278.
6. Lee I, Park S, Hwang I, et al. Cardiac Behçet disease presenting as aortic valvulitis/aortitis or right heart inflammatory mass: a clinicopathologic study of 12 cases. Am J Surg Pathol 2008;32:390-398.
7. Bicer A. Musculoskeletal Findings in Behcet's Disease. Patholog Res Int 2012;2012:653806.
8. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Infection and musculoskeletal conditions: Imaging of musculoskeletal infections. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006;20:1197-1218.
9. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. N Engl J Med 2010;362:1022-1029.
10. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. Clin Infect Dis 2010; 51:131-140.