

심한 피부괴사를 보인 Wegener 육아종증

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 피부생물학 연구소

오 세 웅 · 김 수 찬

A Case of Wegener's Granulomatosis with Severe Skin Necrosis

Se-Woong Oh, M.D., Soo-Chan Kim, M.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Wegener's granulomatosis is an uncommon condition characterized by necrotizing vasculitis of unknown cause. The classic clinical triad consists of necrotizing granulomatous inflammation of the respiratory tract, necrotizing glomerulonephritis, and necrotizing vasculitis affecting predominantly small vessels. The skin manifestations are frequent, and the most common lesion is purpura distributed on the limbs and trunk. However, severe skin involvement is not common. A 20-year old female presented with purpuric macules on the whole body, which became necrotic. The lungs or kidneys were not affected. However, the histopathologic findings of the skin and nasal mucosa revealed the features of necrotizing vasculitis and granulomatous inflammation. Therefore, we diagnosed Wegener's granulomatosis, which showed unusually severe skin necrosis. She was treated with systemic corticosteroids and cyclophosphamide, but leukopenia, sepsis, and infective endocarditis continuously developed. She died of a cerebral hemorrhage due to overdose of coumadin, which had been used following a cardiac operation for infective endocarditis. (Korean J Dermatol 2006;44(7):892~895)

Key Words: Necrosis, Wegener's granulomatosis

서 론

Wegener 육아종증(Wegener's granulomatosis)은 특징적인 임상 및 조직 소견을 나타내는 전신성 괴사성 혈관염의 한 형태로 소혈관 및 중등도 크기의 혈관, 특히 소장맥과 소동맥에 주로 침범하여 괴사성 육아종성 염증을 유발하는 질환이다. 특징적인 세 가지 증후로는 호흡기의 괴사성 육아종, 주로 소혈관을 침범하는 괴사성 육아종성 혈관염, 그리고 국소성 분절성의 형태로 흔히 발생하는 사구체 신염이 있으나, 상기 세 가지 증후가 항상 나타나는 것은 아니다. 피부 증상은 40~50%에서 관찰되며, 가장 흔한 병변은 자반이다^{1,2}. 그 외의 피부증상으로는 구진 및 궤양, 결절, 괴사성 구진, 담마진 등이 있으며, 괴저성 농피증의 임상양상을 보이는 심한 피부증상을 보이는 예도 드물게 보고되

고 있다³.

본 질환은 비교적 드문 혈관 질환으로서, 국내에서는 피부과 관련 문헌상 1예의 보고가 있다⁴. 저자들은 폐, 신장 등의 침범은 없었으나 비점막 침범과 심한 피부괴사를 보이는 Wegener 육아종증을 경험하고 문헌고찰과 함께 이를 보고한다.

증 례

환자는 20세 여자로서 2년 전부터 얼굴, 팔, 다리에 발생한 다양한 크기의 피부 궤양 및 자반을 주소로 내원하였다. 내원 당시 팔의 자반에서 시행한 조직검사결과 괴사성 혈관염 소견이 나타나 전신 부신피질호르몬제 및 항혈전제, dapsone 등으로 치료하였으나 호전과 악화가 반복하였다. 환자는 내원 후 2년부터 코막힘 증세가 있어 비점막과 피부에서 조직검사를 시행하였다. 조직검사 소견상 육아종성 혈관염의 소견을 보여 Wegener 육아종증 진단 하에 전신적인 부신피질호르몬제 및 cyclophosphamide로 치료를 시작하였다. 과거력과 가족력상 특이 사항은 없었다. 환자는 내원 당시에는 피부증상 외에 특별한 증상을 호소하지 않

<접수: 2005년 8월 3일>

교신저자: 김수찬

주소: 135-720 서울특별시 강남구 도곡동 146-92

영동세브란스병원 피부과

전화: 02)2019-3362, Fax: 02)3463-6136

E-mail: kimsc@yumc.yonsei.ac.kr

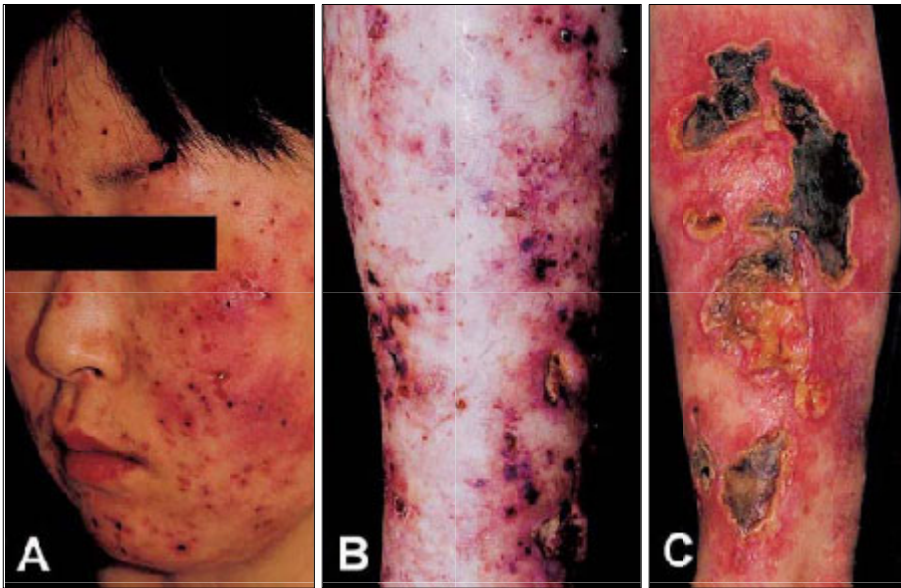


Fig. 1. (A) Multiple variable sized erythematous purpura and necrotic ulcers on the face (B) Variable sized purpura with ulceration on the lower leg (C) Deep ulceration and necrosis on the lower leg (2 years after the 1st visit)

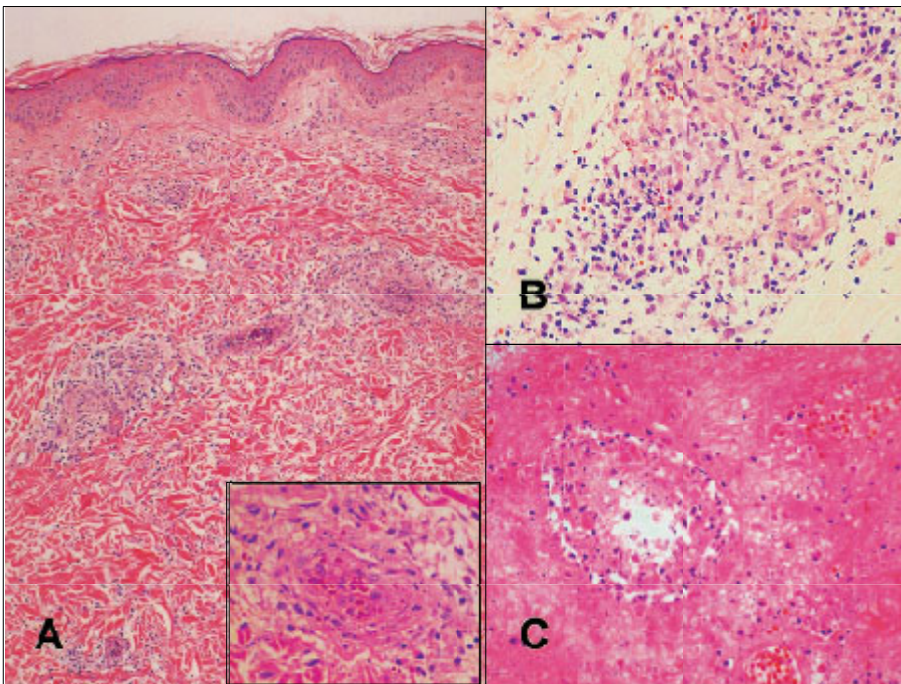


Fig. 2. (A) Biopsy of the foot on the 1st visit shows fibrin deposits on the vessel walls and perivascular infiltrations with neutrophils and lymphocytes (H&E, ×100). Inset: lymphohistiocytic cellular infiltration and fibrinoid necrosis with RBC extravasation, which is compatible with the vasculitis (B) Perivascular granulomatous infiltration composed of the lymphocytes and the epithelioid histiocytes is present in the biopsy of the arm (2 years after the 1st visit). (C) Biopsy from the nasal mucosa shows marked necrosis with karyorrhexis and neutrophilic infiltration (2 years after the 1st visit).

았으나, 내원 후 2년부터 코막힘을 호소하였다. 피부 소견상 내원 시 얼굴, 팔, 다리에 다양한 크기의 피부 궤양과 자반이 관찰되었으며(Fig. 1A, B), 시간이 지남에 따라 괴사가 악화되었다(Fig. 1C). 내원 시 일반혈액검사상 백혈구 수치의 감소를 보였으나(3,960 μ l, 호중구 59.6%, 림프구 24.0%), 일반화학검사, 요검사, 항핵 항체 검사, 류마티스 인자, 항ds-DNA항체, pANCA, cANCA, C3, C4 검사에서 모두 음성 혹은 정상 범위였다. 내원 시 시행한 흉부 X선

검사 및 복부 초음파 검사상 특이 소견은 관찰되지 않았다. 내원 2년 후 코막힘 증세가 있어 시행한 PNS MRI상 비중격 천공소견과 함께 비강 및 부비동을 채우는 비점막의 비후 소견이 관찰되었다. 내원 시 발의 병변에서 시행한 조직검사상 괴사성 혈관염의 소견을 보였고(Fig. 2A), 2년 후 팔과 비점막의 병변에서 조직검사를 시행하여 각각 육아종성 혈관염 소견(Fig. 2B) 및 비점막 괴사 소견(Fig. 2C)이 관찰되었으나, Epstein-Barr 바이러스에 대한 면역형

광 염색에는 음성 소견을 보였고, 종합효소연쇄반응에서 결핵균 DNA는 검출되지 않았다. 이에 Wegener 육아종증으로 진단하고 전신 스테로이드(prednisolone 40 mg/day) 및 cyclophosphamide (100 mg/day)로 치료하여 피부궤양이 호전되고 새로운 병변은 발생되지 않아 전신 스테로이드는 감량하였다(prednisolone 20 mg/day). 그러나 cyclophosphamide 투여 4주 후부터 백혈구 수치가 감소하기 시작하여(투여 3주 후 6,030/ μ l; 투여 4주 후 2,580/ μ l) 투여 5주 후에는 심한 백혈구 수치 감소(1,530/ μ l, 호중구 95.2%, 림프구 2.6%)와 함께 패혈증 및 패혈증에 따른 감염성 심내막염이 발생하여 cyclophosphamide 및 전신 스테로이드를 중단하고 감염 내과로 전과되어 항생제 치료를 시작하였다(Vancomycin 2 g/day). 항생제 치료 후 패혈증 증세는 호전되었으나 cyclophosphamide 중단 후 다시 자반 및 피부궤양이 재발하였다. 이에 전신스테로이드 치료(methylprednisolone 12~20 mg/day)와 함께 면역글로불린 정맥주사(1 g/kg/day \times 3 days) 및 etanercept (25 mg/week \times 4회) 등으로 치료하였으나 증상이 호전되지 않았고, 환자 및 보호자가 원하여 사설요양원으로 옮겨 치료받던 도중 감염성 심내막염을 수술한 후 복용한 쿠마딘의 과용량으로 인해 뇌혈관 출혈이 발생하여 사망하였다.

고 찰

Wegener 육아종증은 아직 정확한 원인이 밝혀져 있지 않은 자가 면역질환으로 1931년 Klinger에 의해 처음 기술되었고, 1936년 Wegener에 의해 새로운 질환으로 정립되었다⁵. 본 질환의 진단은 상기도의 염증, 흉부 X-선 검사상 이상소견, 요침사(urinary sediment), 그리고 조직검사상 육아종성 염종의 4가지 조건 중 2가지 이상을 만족시킬 때 내릴 수 있다. 본 환자는 부비동염 및 비중격 천공과 함께 피부에서 시행한 조직검사상 육아종성 염증소견이 있어 4가지 조건 중 2가지를 만족시켜 Wegener 육아종증으로 진단할 수 있었다. 또한 Daoud 등이 제시한 ELK 분류에 따르면 상기도, 폐, 신장 중 한 군데 이상을 침범하고, 조직검사소견상 궤양성 육아종 같은 특이소견이 나타나거나 C-ANCA 양성일 때 Wegener 육아종증으로 진단할 수 있으며, 귀(ear), 코, 인두 등의 상기도 침범을 보일 때 E형, 폐(lung) 침범일 경우는 L형, 신장(kidney)의 경우는 K형, 두 가지 이상 침범한 경우는 EL형, EK형, LK형, ELK형 등으로 분류할 수 있다⁶. 본 환자는 E형으로 분류할 수 있고 이는 Daoud 등⁶의 연구에 의하면 가장 흔히 나타나는 임상형이다.

본 질환은 어느 연령에나 나타날 수 있지만 호발 연령은 30~40세이며, 남자에서 다소 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 초기 증상은 주로 상기도 증세로 콧물, 코막힘, 부비동염, 비점막궤양, 중이염 등의 증세가 나타난다. 하지만 발열, 관절통, 체중감소 등 비특이적인 증세가 초기증세로 나타날 수도 있으며, 상기도 증세라 하더라도 안장코

기형이나 비중격천공, 흡기시 천명(stirdor) 등은 질병의 후기에 보인다¹. 질병의 전체 기간 중 각 장기의 침범되는 양상을 살펴보면 상기도 침범은 75~92%에서 보이며, 폐침범은 결절, 공동형성, 늑막 삼출의 형태로 73~85%에서 나타난다. 신장 침범은 60~77%에서 일어나며, 국소성 분절성 사구체신염이 가장 흔히 관찰된다^{1,7}. 그 외에도 안구출혈 등의 안증상, 관절통을 호소할 수 있으며, 피부, 심장, 신경계, 소화기계 등에도 침범하여 침범한 장기에 따라 다양한 증상을 보일 수 있다¹.

피부 병변은 40~50%에서 관찰되며, 자반이 가장 흔히 관찰되는 피부 소견이다. 자반은 흔히 괴사 혹은 반상 출혈을 동반하며, 그 외의 피부병변으로는 결절, 궤양, 괴사성 구진, 담마진 등이 나타날 수 있다¹. 본 환자에서처럼 피부 병변이 다른 증상에 선행해서 나타나는 경우는 드문 편으로 13% 이하로 보고되고 있다². 괴저성 농피증과 같은 심한 피부괴사를 보이는 경우는 Reed 등⁸의 보고에서 피부 침범이 있는 118명의 환자 중 10명에서만 나타났으며, Daoud 등⁶의 보고에서는 244명 중 8명에서 관찰되었다. 본 환자에서도 피부괴사를 보였으나, 기존의 보고에서 주로 목에 국한되어 나타나는 악성 농피증이 많았던 것과 달리 전신에 걸쳐 피부 괴사를 보였다는 점에서 특이할 만 하였다. 한편 본 환자와 같이 심한 피부괴사를 보이는 경우 피부와 비점막을 침범한 괴저성 농피증(pyoderma gangrenosum)과 감별이 힘들 수 있는데, 본 환자에서는 조직학적으로 특징적인 육아종이 보이고, 임상적으로 비중격 천공뿐 아니라 비점막 비후 등의 상기도 침범소견을 보여 Wegener 육아종증으로 진단할 수 있어 괴저성 농피증은 배제할 수 있었다.

조직학적 소견은 비특이적인 경우가 많은 것으로 알려져 있으나 25~50%에서는 괴사성 육아종이나 괴사성 혈관염 같은 특이적인 소견을 보인다. 괴사성 육아종은 호중구와 함께 림프구양세포, 형질세포, 거대세포 등 여러 형태의 세포들이 괴사 중심부를 둘러싸고 있는 책상육아종 형태로 나타나며, 괴사성 혈관염은 주로 소혈관에 섬유소양 물질의 침착을 보이면서 대부분 호중구로 구성된 염증세포 침윤과 다수의 핵진이 관찰되는 특징을 갖는다⁴. 본 환자의 경우 처음 시행한 조직검사에서는 비특이적인 혈관염 소견을 보였으나, 두 번째 조직검사에서 육아종성 혈관염 소견을 보여 진단에 도움이 되었다(Fig. 2B).

Wegener 육아종증의 진단적 가치를 지닌 검사로 호중구 일차과립과 단핵구의 효소 성분에 대한 항체인 ANCA를 들 수 있다. ANCA는 두 가지 형태의 양성 반응을 보이는데, 호중구의 일차 과립에 포함된 myeloperoxidase 등의 항원에 대한 항체인 P-ANCA (perinuclear staining)와 호중구 serine protease PR3에 대한 항체인 C-ANCA (cytoplasmic staining)가 있다. Wegener 육아종증의 경우 주로 C-ANCA에 양성 반응을 보여 약 75~90%의 환자가 양성소견을 보이며, P-ANCA는 약 20%에서만 양성 소견을 보인다. ANCA는 질환의 활동성과 전신으로 침범된 범위 등과 밀접한 연관

을 보여 활동성이 있는 경우 96%까지 양성률을 보이며 완화기에는 41%에서만 양성반응을 보인다⁹. 또한 신장침범 없이 폐증상을 주로 보이는 국한형의 경우에서도 ANCA 음성인 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 본 환자의 경우 ANCA 음성소견을 보였는데, 이는 환자가 심한 피부 괴사를 보이긴 하지만 폐나 신장과 같은 내부 장기의 침범이 없는 것과 관련이 있을 것으로 생각한다.

치료를 시행하지 않을 경우 2년 이내에 90% 이상이 사망하는 치명적인 경과를 보이거나, cytotoxic therapy가 개발되면서 점차 생존율이 증가하고 있다. 특히 부신피질호르몬제와 cyclophosphamide를 함께 투여한 경우 완전 관해율이 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁴. 본 환자에서도 prednisolone과 cyclophosphamide를 함께 투여한 후 괴사된 피부가 치유되고 새로운 피부 병변이 발생되지 않았으나 폐혈증이 발생하여 cyclophosphamide를 중단할 수밖에 없었다. 최근 etanercept 및 infliximab 같은 TNF- α 억제제가 Wegener 육아종증의 치료에 시도되고 있으나 효과가 기대에 미치지 못하고 심각한 감염이 동반하는 등의 한계가 보고되었다¹⁰.

저자들은 비점막 침범 외에 폐와 신장 등의 전신 침범은 거의 없으나 심한 피부괴사를 보인 Wegener 육아종증 1예를 경험하고 비교적 비전형적인 임상양상을 보이는 예라 생각하여 보고한다.

참 고 문 헌

- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498
- Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1954;58:533-553
- Micali G, Cook B, Ronan S, Yadir J, Solomon LM. Cephalic pyoderma gangrenosum-like lesions as a presenting sign of Wegener's granulomatosis. *Int J Dermatol* 1994;33:477-480
- Kim SJ, Park SH, Lee KH, Bang DS, Lee SG. A case of Wegener's granulomatosis. *Korean J Dermatol* 1995;33:1129-1133
- Wegener F. Uber generalisierte septische gefasserkrankungen. *Verh Dtsch Pathol Ges* 1936;29:202-210
- Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, Specks U, el-Azhary RA, Daniel Su WP. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:605-612
- Anderson G, Coles ET, Crane M, Douglas AC, Gibbs AR, Geddes DM, et al. Wegener's granuloma: a series of 265 British cases seen between 1975 and 1985. *QJM* 1992;83:427-438
- Reed WB, Jensen AK, Konwaler B, Hunter D. The cutaneous manifestations in Wegener's granulomatosis. *Acta Derm Venerol* 1963;43:250-264
- van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatte S, Wilk A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425-429
- Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361