

특발성 범발성 피부석회증 1예

연세대학교 의과대학 피부과학교실

김병대 · 방동식

=Abstract=

A Case of Idiopathic Calcinosis Universalis

Byoung-Dae Kim, M.D., Dongsik Bang, M.D.

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine Seoul, Korea

Calcinosis cutis results from deposits of calcium and phosphorus in the skin. Calcinosis cutis may be divided into four major categories: dystrophic, metastatic, idiopathic and iatrogenic. A 19-year-old female presented with multiple brown or skin-colored, stony hard plaques on the face, trunk, arm and thigh for 18 months. She did not have any familial and medical history. None of the laboratory findings, including serum calcium, phosphate and autoantibodies for connective tissue disease, was significant. X-ray examination of bones evidenced multiple reticulated heterotrophic calcifications and whole body bone scan evidenced increased radiotracer uptake according to cutaneous or subcutaneous tissue. This case is compatible with idiopathic calcinosis universalis. Treatment with diltiazem was started. (Korean J Dermatol 2004;42(10):1313-1316)

Key Words: Calcinosis cutis, Calcinosis universalis

서 론

피부석회증(Calcinosis cutis)은 불용성의 결정성 또는 무정형의 칼슘염이 진피나 피하지방층에 침착되는 질환으로 전신적인 칼슘 및 인산의 대사 이상, 교원섬유 또는 탄력섬유의 국소 이상, 의인성, 혹은 특발성으로 발생된다. 피부석회증은 임상적 소견과 혈중 칼슘 및 인산치에 따라 전이성, 이영양성, 의인성, 및 특발성으로 분류되며^{1,3}, 아직까지 석회화 과정의 기전은 명확히 밝혀져 있지 않다.

범발성 피부석회증은 비교적 드문 질환으로 주로 소아 피부근염과 경피증에서 동반되어 나타나며 전반적인 근육의 근막층을 따라 생기는 것으로 알려져 있으나 드물게는 전신성 홍반성 루푸스에서 보고된 바 있다. 이에 대한 치료가 거의 불가능한 것으로 생각되었으나 최근에는 aluminum hydroxide, diltiazem, warfarin, colchicine, 혹은

probenecid 등이 치료제로 사용된 바 있으며, 이 중 diltiazem 이 어느 정도 치료 효과가 있다고 보고되고 있다^{9,10}.

저자들은 전형적인 특발성 범발성 피부석회증 1예를 경험하고 이에 대해 diltiazem 치료를 시작하여 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 박 ○ ○, 여자, 19세

초진일: 2002년 5월 17일

주 소: 얼굴, 팔, 다리, 체간에 발생한 다양한 크기의 갈색 또는 피부색의 돌처럼 단단한 판.

현병력: 환자는 18개월 전부터 얼굴, 팔, 다리, 체간에 증상이 없는 다양한 크기의 갈색 또는 피부색의 돌처럼 단단한 판이 발생하였다. 종합병원에서 일반혈액검사, 일반화학검사, 자가항체검사 등을 시행하였으나 특별한 이상 소견은 발견하지 못하였으며, 전신성 홍반성 루푸스 의심 하에 methotrexate와 경구 스테로이드제로 치료받았으나 호전 없었으며, 점차 악화되어 본원 피부과에 내원하였다.

과거력: 특기 사항 없음

가족력: 특기 사항 없음

〈접수: 2003년 7월 26일〉

교신저자: 방동식

주소: 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과 대학 피부과학교실

전화: 02)361-5720 Fax: 02)393-9157

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



Fig. 1. Multiple brown or skin-colored stony hard plaques on the arm and thigh.

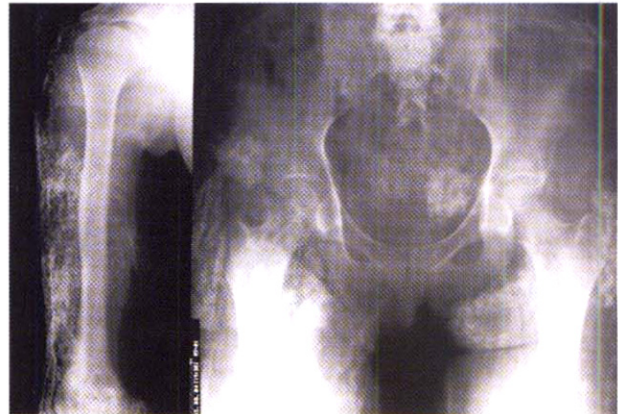


Fig. 2. Multiple reticulated heterotropic calcifications on the humerus AP and pelvis AP.

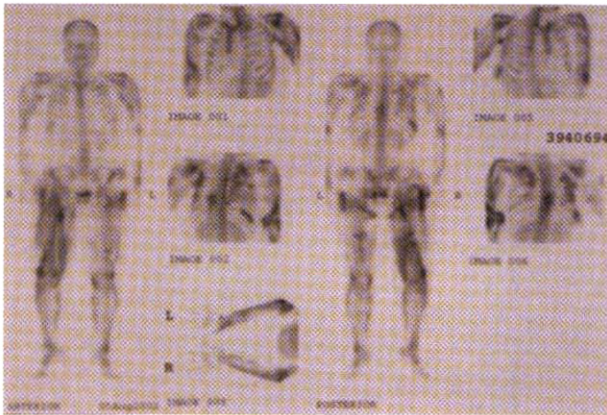


Fig. 3. Increased radiotracer uptake according to cutaneous or subcutaneous tissue on the face, posterior chest wall, upper and lower extremities on whole body bone scan.

이학적 소견: 침범된 관절에서 관절 운동 장애 관찰됨.

피부 소견: 얼굴, 팔, 다리, 체간에 다양한 크기의 갈색 또는 피부색의 돌처럼 단단한 판이 관찰되었다(Fig. 1).

검사 소견: 일반혈액검사, 소변검사, 혈청 칼슘 및 인산치, 갑상선 및 부갑상선 호르몬, 혈청 비타민 D, 항핵항체 검사, 교원병 진단을 위한 자가항체검사에서 모두 음성 혹은 정상 범위였다.

방사선 검사 소견: 골격계에 대한 X선 검사상 다수의 그물 모양의 이소성 석회화가 관찰되었으며(Fig. 2), 전신 골 주사 검사에서 다수의 방사성 조영제의 신호 강도의 증가가 관찰되었다(Fig. 3).

병리조직학적 소견: 팔의 병변에서 조직생검을 시행하였으나 Hematoxylin-eosin 염색에서 표피와 진피에 이상 소견 관찰되지 않았으며 Von Kossa 염색상서도 특이 소견 관찰되지 않았다. 그리고 전자현미경 검사에서 특이 소견 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 특발성 범발성 피부석회증으로 진단하고 diltiazem 60 mg으로 시작하여 360 mg로 증량 후 유지하였고 매달 외래에서 추적 관찰하며 경과를 관찰하기로 하였다. 경과 관찰 중 하지의 병변에서 표피를 통한 석회의 배출이 있었으며 하지 관절의 운동장애가 현저히 호전되었다. 얼굴, 상지의 변화는 없는 상태이며, 검사 소견 변화도 관찰되지 않았다.

고 찰

피부석회증은 불용성의 결정성 또는 무정형의 칼슘염이 진피나 피하지방층에 침착되는 질환이다. 임상적으로 대부분 특별한 증상이 없는 딱딱한 백색 또는 황색의 구진이나 결절로 나타나며, 일부에서는 구진이나 결절이 파괴되면서 백묵 같은 물질이 유출되기도 한다. 피부석회증은 일반적으로 임상적 소견과 혈중 칼슘 및 인산치에 따라 전이성, 이영양성, 의인성 및 특발성으로 분류된다^{1,3}. 이 중 전이성 피부석회증은 부갑상선 기능항진증, 비타민 D와 우유 및 알칼리의 과다 섭취, 골수염이나 전이성암 등에 의한 과도한 골파괴, 만성신부전 등의 원인으로 인해 혈청 칼슘치나 인산치가 증가되어 석회침착이 야기되는데 일차적으로 내부장기 특히 동맥벽, 신장, 폐, 위점막을 흔히 침범하며 피부는 드물게 이환된다. 이영양성 피부석회증은 가장 흔한 형태로 이미 손상된 피부에 이차적으로 석회 침착이 나타나며 국한성과 범발성의 2가지 형태로 나눌 수 있다. 국한성의 경우 모기질종, 한관종, 표피낭종, 모낭종, 기저세포암 등의 각종 피부종양, 외상 및 염증성 피부질환 등에서 관찰되고 범발성의 경우에는 피부근염, 경피증 및 CREST증후군, 전신성 홍반성 루푸스 등의 교원병과 탄력섬유성 위황색종 등에서 관찰될 수 있으며, 이 때 혈청 칼슘치와 인산치는 정상이고 내부

장기는 침범되지 않는다. 의인성 피부석회증은 calcium chloride의 혈관의 유출 및 EEG나 EMG 검사시 전극의 calcium salt에 노출되었을 때 국소적인 칼슘치의 상승과 조직 손상으로 인해 발생된다. 특발성 피부석회증은 연관된 병적인 이상이 없이 음낭, 외음부, 음경, 유방 등에 단일 또는 다수의 표피하 석회 결절로 나타나며, 혈중 칼슘치와 인산치가 정상이다^{1,4}.

석회화의 기전은 잘 밝혀져 있지 않지만 비정상적으로 미토콘드리아에 칼슘과 인이 농축되어 석회침착과 세포괴사가 일어나는 것으로 알려져 있다. 미토콘드리아는 칼슘 및 인에 대한 친화성이 강해 석회 결정 형성에 필요한 농도로 칼슘 및 인을 농축시킬 수 있는데, 정상적인 생리상태에서는 세포내 칼슘의 저장소 역할을 하지만 세포외 칼슘농도가 증가하거나 세포막의 칼슘펌프 장애로 인해 세포내 칼슘 농도가 과도하게 증가하면 석회 침착이 일어나게 된다. 이 때 세포 내외의 칼슘 농도 이외에도 석회화 억제인자, 교원질, 산도 등의 요인이 작용하게 된다. 이영양성 피부석회증에서는 세포막의 손상에 의해 다량의 칼슘이 세포내로 유입되고 또한 세포괴사는 주위의 환경을 산성으로 변화시켜 석회화 억제인자를 억제함으로써 석회침착이 야기될 수 있으며, 전이성 피부석회증에서는 세포외 칼슘농도의 증가와 세포내 칼슘조절부전에 의해 석회침착이 발생된다^{1,2}. 이영양성 피부석회증 조직의 전자현미경적인 관찰을 통해, 석회화의 과정의 핵형성(nucleation)이 교원 원섬유 및 탄력 미세원섬유의 변성과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다^{5,6}.

석회침착의 병리 조직학적 소견은 진피 또는 피하지방층에 무정형의 칼슘염이 Hematoxylin-eosin 염색상 진한 청색으로 염색되며 von Kossa 염색상 검게 나타나는데, 진피에 존재할 때에는 대개 과립상 또는 작은 덩어리로 침착되고 피하지방층에 존재할 때에는 큰 덩어리로 침착되며, 큰 덩어리로 존재하는 경우엔 이물 반응 즉, 거대세포와 염증세포 침윤 및 섬유화를 유발되는 경향이 있다. 또한 이러한 석회는 피부를 통해 외부로 배출될 수 있다.

피부석회증의 치료로는 최근 aluminum hydroxide, warfarin, colchicine, probenecid, diltiazem 등이 효과가 있다고 보고된 바 있다. 이 중 aluminum hydroxide는 효과가 좋으면서도 부작용이 적은 것으로 보고되어 있는 치료제로 불용성의 aluminum phosphate를 형성하여 인산의 장관내 흡수를 줄게 함으로써 그 효과를 나타내게 된다⁷. Warfarin의 경우 조직에서 칼슘 이온의 binding에 중요한 역할을 하는 비타민 K의 기능을 저하시킴으로써 그 효과를 나타내게 된다⁸. 또한 diltiazem은 칼슘 통로 차단제로서 피부석회화가 세포내 칼슘 항상성의 불균형에 기인한다는 가정 하에 칼슘 이온의 세포 내로의 내입을 감소시

킴으로써 세포 내외의 칼슘의 균형을 맞추어 주어 석회화를 방지한다고 알려져 있으며 실제 여러 성공적인 결과들이 보고되고 있다^{9,10}. 이러한 여러 치료 약제들이 소개되고 있으나 아직 확실한 치료법은 없다.

범발성 피부석회증은 비교적 드문 질환으로 임상적으로 피부, 근육과 건에 다수의 크기가 큰 석회침착을 보인다. 소아 피부근염에서 가장 흔하게 발생하지만 드물게 경피증 및 CREST 증후군, 전신성 홍반성 루푸스에서도 발생할 수 있다. 대부분 이영양성으로 발생하며 때때로 전이성으로 발생하지만 본 증례는 이에 대한혈청 칼슘 및 인산치, 갑상선 및 부갑상선 호르몬, 혈청 비타민 D, 항핵 항체 검사, 교원병 진단을 위한 자가항체검사에서 이상 소견 발견할 수 없었으며, 방사선 검사에서 광범위한 석회침착 소견을 보여 특발성 범발성 피부석회증으로 진단되었다. 병변이 너무 딱딱하여 가장자리의 접근이 어렵고 상처치유 문제로 편치생검 시행하였으며, 생검상에서도 하부진피 또는 피하지방층의 침착 물질을 얻을 수 없어 병리조직학적으로 표피와 진피에서 이상 소견 관찰하지 못하였다. Diltiazem치료를 시작하였고, 하지의 병변에서 피부를 통한 석회의 배출과 임상적 호전이 있었다. 후에 이상 소견 발견될 수 있어 정기적으로 상기검사 시행하고 있으며, 치료 반응 여부를 확인하기 위하여 전신골 주사 검사 시행하며 외래 추적 관찰 중이다.

저자들은 특발성으로 발생한 범발성 피부 석회증을 경험하고 국내 문헌상 보고가 없는 흥미로운 증례로 생각되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Walsh JS, Fairly JA. Aberrant calcification and ossification. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1999:1830-1833
2. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:693-706
3. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:527-546
4. 장호선, 김문범, 오창근, 권경술, 이장수. 피부석회증의 임상 및 병리조직학적 관찰. *대피지* 1999;37:141-149
5. Fartasch M, Haneke E, Hornstein OP. Mineralization of collagen and elastic fibers in superficial dystrophic cutaneous calcification: An ultrastructural study. *Dermatologica* 1990;181:187-192
6. Kawakami T, Nakamura C, Hasegawa H, Akahane S,

- Eda S. Ultrastructural study of calcinosis universalis with dermatomyositis. *J Cutan Pathol* 1986;13:135-143
7. Nakagawa T, Takaiwa T. Calcinosis cutis in juvenile dermatomyositis responsive to aluminum hydroxide treatment. *J Dermatol* 1993;20:558-560
8. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, McCartney WH, Hadler NM. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med* 1987;83:72-76
9. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, Moinuddin M, Ray MW, Wood GC et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995;38:1646-1654
10. Ichiki Y, Akiyama T, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Kitajima Y. An extremely severe case of cutaneous calcinosis with juvenile dermatomyositis, and successful treatment with diltiazem. *Br J Dermatol* 2001;144:894-897