

# 피부에 국한된 Rosai-Dorfman disease 2예

연세대학교 의과대학 피부과학교실

정혜진 · 노미령 · 이민길 · 정기양

=Abstract=

## Two Cases of Cutaneous Rosai-Dorfman Disease

Hye Jin Chung, M.D., Mi Ryung Roh, M.D., Min-Geol Lee, M.D., Ph.D.,  
Kee Yang Chung, M.D. Ph.D.

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

Rosai-Dorfman disease (RDD) or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML) is a benign, idiopathic histiocytic proliferative disorder affecting lymph nodes as well as extranodal sites. It is accompanied by fever, leukocytosis, elevated erythrocyte sedimentation rate, and polyclonal hypergammaglobulinemia. Although cutaneous involvement in RDD is common, a purely cutaneous disease is very rare. Histologic findings show characteristic large, pale, histiocytic cells exhibiting cytophagocytosis (emperipolesis). Immunohistochemically, these histiocytes are positive for S-100 protein and CD68, but negative for CD1a. The etiology is unknown, although it is thought to be a reactive disorder rather than neoplastic. We report two cases of Rosai-Dorfman disease showing involvement limited to the skin. (*Korean J Dermatol* 2004;42(4):464~468)

**Key Words:** Rosai-Dorfman disease, Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy, Cutaneous involvement

### 서론

Rosai-Dorfman disease (이하 RDD로 줄임) 또는 sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (이하 SHML로 줄임)는 무통성의 심하게 종대된 림프절을 보이며 열, 백혈구증다증, 적혈구 침강속도의 증가, 과감마글로부린혈증을 동반하는 질환으로 원인은 아직 명확하지 않다<sup>1</sup>. 초기 보고와는 달리 40% 이상의 환자들은 림프절 이외의 부위에서 발병하였으며 그 중 피부와 상기도가 가장 흔한 부위이다<sup>2</sup>. 이 병이 피부를 침범하는 경우는 대부분 전신적인 SHML에서 피부 병변을 동반하는 것이며, 림프절 종대와 다른 장기의 발병 없이 피부에만 국한되어 발생하는 경우인 cutaneous RDD는 전세계적으로 60여 증례만 보고되었을 정도로 극히 드물다<sup>3,12,20-21</sup>.

Cutaneous RDD는 RDD에 비해 발병연령이 늦고 여성에서 더 호발하는 등의 차이를 보여 최근에는 새로운 질환군으로 생각하고 있으며<sup>3</sup> 자연적으로 호전되는 경향을 보인다. 국내에서는 림프절과 코에 발병한 경우 1예와<sup>4</sup> 림프절과 피부에 발병한 경우 1예가<sup>5</sup> 보고되었다.

저자들은 RDD의 한 아형인 cutaneous RDD 2예를 경험하고 국내에 보고된 바 없는 드문 예로 사료되어 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증례

#### 증례 1

**환자:** 장 OO, 43세, 여자

**주소:** 우측 유방의 외측에 발생한 홍반성 경결성 결절 및 판

**현병력:** 내원 4개월 전부터 우측 유방의 외측에 단발성 판이 발생하여 외부병원에서 초음파 검사 시행한 결과 혈관종이 의심되어 내원하였다. 내원 당시에 피부병변 부위의 자각 증상은 없었다.

**과거력:** 약 10년 전 난소암으로 전자궁 적출술 및 양

<접수: 2003년 12월 8일>

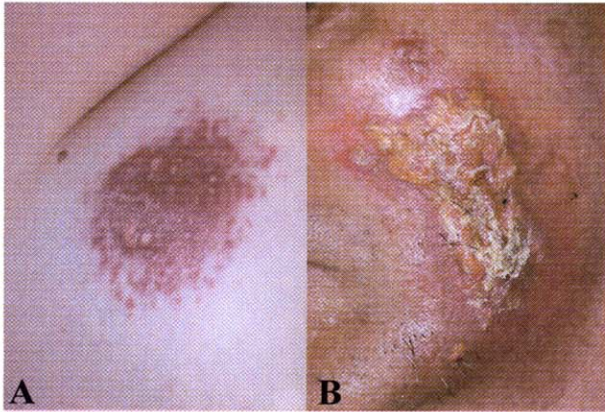
교신저자: 정기양

주소: 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)361-5720 Fax: 02)393-9157

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



**Fig. 1A.** Solitary, 4×5 cm sized, indurated and erythematous plaque with multiple variable sized yellowish hard papules on the lateral side of right breast.

**B.** Solitary, 5×10 cm sized, indurated, infiltrative and erythematous plaque with multiple variable sized yellowish papules and plaques on the left cheek.

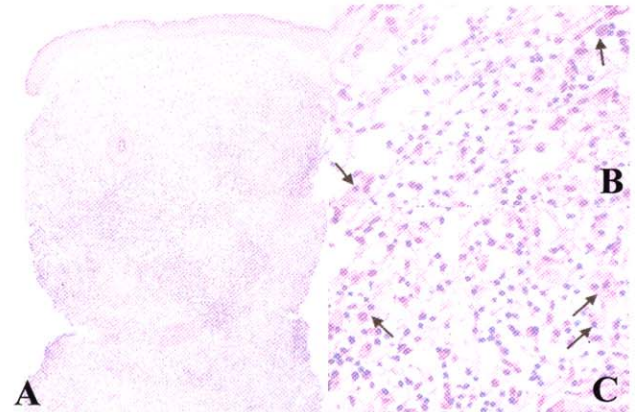
쪽 난관난소 제거술을 시행받았다.

**가족력:** 특기사항 없음.

**이학적 소견:** 전신상태는 양호하였고 피부소견 외에는 열, 림프절 종대 등의 특기사항을 보이지 않았다.

**피부 소견:** 경계가 비교적 명확하며 4×5 cm 크기의 홍반성 경결성 판이 오른쪽 유방의 외측에서 관찰되었으며 내부에는 다양한 크기의 단단한 노란색 구진이 산재되어 있었고 압통은 없었다(Fig. 1A).

**병리조직학적 소견:** 표피에는 특이 소견 관찰되지 않았으며 진피 전반에 걸쳐 조직구가 미만성으로 조밀하게 침윤되어 있었으며 그 외 림프구, 형질 세포가 군집을 이루어 침윤한 곳도 관찰되었다(Fig. 2A). 침윤된 조직구는 크고 둥근 핵과 연한 호산성의 풍부한 세포질을 가졌으며 포말성 세포질을 가진 조직구도 많았다. 일부에서는 림프구, 형질세포, 소수의 다핵 세포를 탐식한 조직구가 관찰되었으며 조직구 내에 탐식된 세포들은 손상되지 않은 상태(emperipolesis)로 보였다(Fig. 2B, 2C).



**Fig. 2A.** The histology showed diffuse and dense infiltrates of large histiocytes with abundant cytoplasm, plasma cells, and lymphocytes throughout the dermis (H&E, ×40). **B, C.** Large histiocytes with round, vesicular nuclei and an abundant eosinophilic cytoplasm are interspersed among lymphocytes and plasma cells and a few histiocytes showing phagocytosis of intact lymphocytes and RBC (arrows) are seen (H&E, ×400).

**면역조직화학 소견:** 조직구의 세포질은 S-100염색에서는 미만성으로 강하게 염색되었으며(Fig. 3A) CD68에는 좀더 과립상으로 염색되었다(Fig. 3B). 그러나 CD1a염색에는 음성소견을 보였다(Fig. 3C).

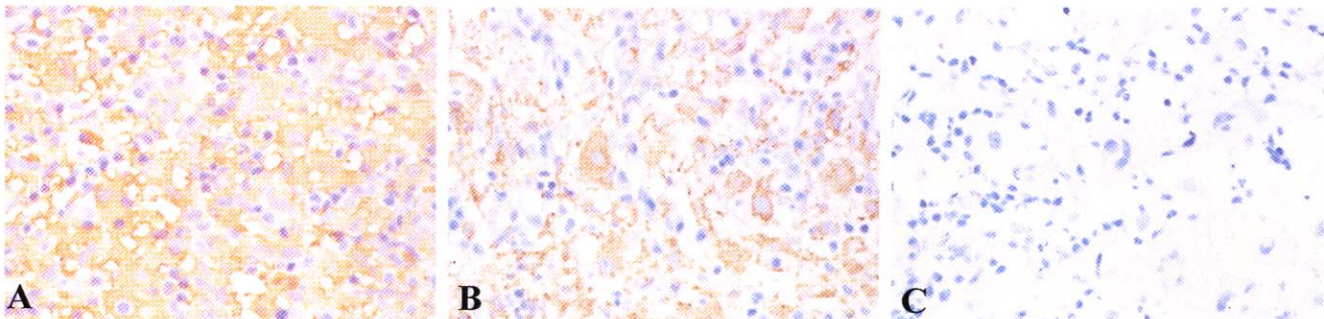
**치료 및 경과:** 스테로이드(triamcinolone acetone 10 mg mL<sup>-1</sup>) 병변내 주사 요법을 2회 실시한 후 경결성 판의 크기가 감소하여 추적 관찰중이다.

## 증례 2

**환자:** 김 OO, 83세, 남자

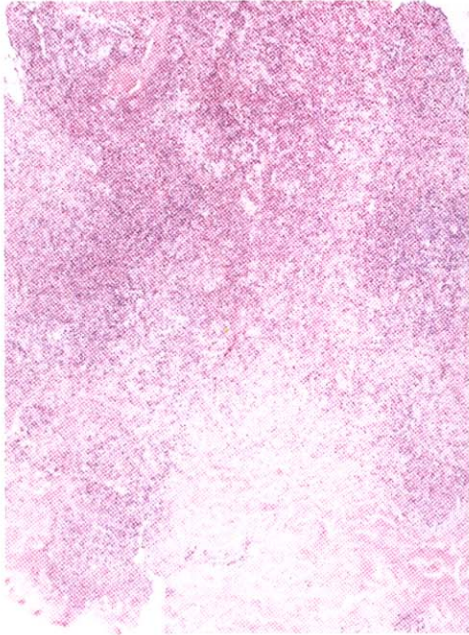
**주소:** 왼쪽 뺨에 발생한 가피를 동반한 홍반성 경결성 판

**현병력:** 내원 1년 전부터 왼쪽 뺨에 발생한 병변을 주소로 2001년 8월 본원 내원하여 조직 검사 시행한 결과, 진피 전반에 걸쳐서 중심부에 화농을 보이는 다수의 육

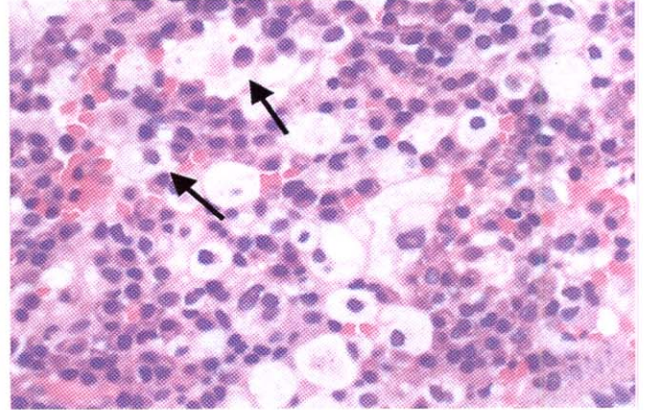


**Fig. 3A.** positive staining for S-100 (×400) **B.** positive staining for CD68 (×400) **C.** negative staining for CD1a (×400)





**Fig. 4A.** Hematoxylin-and-eosin-stained tissue sections revealed epidermal necrosis, dermal hemorrhage and an underlying diffuse and dense dermal infiltrate of lymphocytes, plasma cells, and histiocytes (H&E, ×40).



**Fig. 4B.** Histiocytes exhibiting emperipolesis of plasma cells (arrows) (H&E, ×400).

아종과 만성 염증이 관찰되었다. 비정형성 마이코박테리아 감염과 진균 감염을 의심하여 Ziel-Nielsen 염색과 dPAS 염색 실시하였으나 음성소견 보였고 Mycobacterium tuberculosis에 대한 중합효소연쇄반응에서도 음성소견 보였다. 환자는 자의로 2001년 9월 외부 성형외과에서 완전 절제술 시행하였으나 창상 치유되지 않아 본원으로 다시 내원하여 치료하던 중 2002년 6월에 조직검사를 재시행하였다.

**과거력 및 가족력:** 특기사항 없음

**이학적 소견:** 피부 소견 외에는 특기사항 없음

**피부 소견:** 왼쪽 뺨에 약 5×10 cm 크기의 가피를 동반한 홍반성 경결성 판을 보였고 내부에 다양한 크기의 노란색 결절과 판이 관찰되었다(Fig. 1B).

**검사 소견:** 일반혈액 검사, 간기능 검사, 신기능 검사, 매독 혈청 검사, 소변 검사, 흉부 X선 검사, 복부 초음파 검사 상 정상 또는 음성소견을 보였다.

**병리조직학적 소견:** 표피는 피사 소견을 보였고 진피 전반에 걸친 조직구, 형질세포, 림프구, 적혈구의 침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 4A). 조직구는 핵이 크고 세포질이 풍부하며 연한 호산성을 보였으며 포말성인 경우도 다수 있었다. 조직구 내부에서 손상되지 않은 림프구, 형질세포, 적혈구 등이 탐식되어 관찰되었다(Fig. 4B).

**면역조직화학 소견:** 조직구는 S-100과 CD68 염색에 양성소견을 보였다.

**치료 및 경과:** 8주간 methylprednisolone aceponate 연고를 사용한 후 4개월간 clobetasone butyrate 연고를 국소 도포하여 크기가 감소하였으며 현재 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

1969년 Rosai와 Dorfman은 무통성의 경부 림프절 종대를 보이며 열, 백혈구증다증, 적혈구 침강 속도의 증가, 과감마글로불린혈증을 보이는 질환을 처음 기술하였으며 수동(medullary sinus) 내에 조직구가 침윤하는 양상을 보여 sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML)라 명명하였다<sup>1</sup>. 하지만 초기의 보고와는 달리 SHML은 림프절 이외의 다른 장기를 침범할 수 있다는 보고들이 나오게 되면서 SHML보다는 Rosai-Dorfman disease (RDD)라는 용어를 더 선호하게 되었다<sup>2</sup>.

지금까지 보고된 RDD환자의 약 40%는 림프절 이외의 장기를 침범한 예들이었다. 모든 부위를 다 침범할 수 있지만 그 중에서도 피부, 호흡계, 안구, 신경계, 비뇨생식계, 뼈가 비교적 흔한 부위이다. 피부의 발병율은 보고에 따라 차이가 있지만 10%에서 27% 정도로 림프절 이외의 발병부위 중 가장 흔한 곳이다<sup>6,7</sup>. 대부분은 림프절 종대와 함께 피부병변을 보이는 경우이며 림프절 종대와 다른 부위의 발병 없이 오직 피부에 국한된 cutaneous RDD는 매우 드물다.

RDD는 평균 발병연령이 20대로서 비교적 젊은 환자에서 호발하는 경향을 보이며 남녀비가 1.4:1로 남자에서 약간 더 호발하였으며 흑인과 백인에서 주로 발병하였지만 cutaneous RDD는 평균 발병연령이 40대로서 좀더 고령에서 발병하였고 남녀비가 1:2로 여자에서 더 호발하였

으며 동양인에서 주로 발생하는 차이를 보인다<sup>3</sup>. 본 증례의 경우에도 발병연령은 43세와 83세로 40대 이후에 발병한 경향을 보였다.

Cutaneous RDD는 특별한 호발 부위 없이 주로 구진, 결절, 판의 형태로 나오며 때로 이런 양상들이 혼재되어 나타나기도 한다. 본 증례 역시 경결성 판 내부에 구진과 결절들이 혼합한 양상을 보였다. 병변은 적갈색부터 노란색, 주황색 등의 다양한 색을 보일 수 있다. 본 증례들에서는 노란색 결절들이 관찰되었는데 일부에서는 이런 임상 특징이 조직구의 증식을 의심할 수 있는 임상적 증후로 보고하기도 하였다<sup>8</sup>. Cutaneous RDD는 임상적으로 박탈성 피부염<sup>9</sup>, 황색종<sup>2</sup>, 심상성 루푸스<sup>8</sup>, 유육종증<sup>8</sup>, 심상성 여드름<sup>8</sup>, 건선<sup>2,10</sup>, 화농성 한선염<sup>11</sup>, 혈관염<sup>12</sup> 등 다양한 질환과 유사하게 보이는 경우가 많다. 따라서 림프절이 동반되지 않은 경우는 임상 소견만으로는 정확한 진단을 내리기 어려우며 조직 검사와 면역조직화학 검사 소견이 진단에 있어서 중요하다.

조직검사 상 진피 내에 크고 둥근 핵을 가지며 연한 호산성의 풍부한 세포질을 가진 조직구와 림프구, 형질세포의 증식이 관찰되고 조직구내에 림프구, 형질세포, 다핵세포, 적혈구들이 탐식되어 있으나 손상되지 않은 상태로 관찰되는 emperipolesis 소견을 보인다. 증식한 조직구들은 S-100, CD68에 염색되며 CD1a에는 염색되지 않는다. 이밖에도 CD11a, CD4, factor XIIIa에 염색되었다는 보고들도 있었다<sup>13</sup>. 전자현미경 검사상 Birbeck granule은 관찰되지 않는다.

Cutaneous RDD 진단시 조직구성 림프종, 피부망상조직구종, 랑게르한스세포 조직구종, T 세포 림프종과 동반된 혈구탐식 증후군, 바이러스 감염, 호즈킨 병, 나중나 등을 감별해야 한다. 조직구성 림프종은 혼한 세포분열을 보이며 비정형세포가 관찰되고, 피부망상조직구종의 조직구는 특징적인 유리질 양상을 보이며 경계가 명확하여 감별에 도움이 된다. 랑게르한스세포 조직구종은 emperipolesis 현상과 확장된 림프관이 관찰되지 않고, 표피영양을 보일 수 있으며 전자현미경상 Birbeck's granule을 보여 감별할 수 있다. T 세포 림프종과 동반된 혈구탐식 증후군은 동통, 미열, 근육통 등의 혈구탐식에 따른 임상 양상을 보이며 조직구는 S-100에 음성소견을 보인다.

RDD의 원인은 아직 정확하게 밝혀져 있지 않지만 중합효소 연쇄반응 검사를 통해 발병부위 조직을 클론 분석(clonal analysis)한 결과 다클론성을 보여 종양보다는 반응성 변화에 더 부합된 결과를 보였다<sup>14</sup>. 감염성 원인이나 바이러스에 대한 이상 반응으로 보는 견해가 지배적인데 주로 human herpes virus-6나 Epstein-Bar virus들이 많이 논의되고 있으나 보고들마다 상반된 결과를 보이고 있다<sup>15-17</sup>.

RDD는 일반적으로 수개월이나 수년내에 자발적으로

호전되는 양성 질환으로 생각되고 있다. 하지만 빠르게 커지는 림프절이 다른 장기의 기능에 문제를 일으켜 간혹 사망에 이르기도 한다. Cutaneous RDD도 자발적으로 호전되는 경향을 보이는 것으로 알려져 있어 특별한 치료가 필요하지 않은 경우가 대부분이지만 얼굴과 목을 침범한 경우 미용적 문제가 발생하여 적극적 치료가 필요하기도 하다. Cutaneous RDD가 1988년 처음 명명된 이후 일반적으로 전신적 침범을 일으키지 않으며 림프절 종대도 이후에 발생하지 않는 것으로 여겨져 왔으나 이에 대해서는 추적관찰 기간이 충분하지 못하므로 단정짓기는 힘들다는 견해가 지배적이었다. 최근 처음에는 림프절 종대나 다른 장기의 침범이 없이 피부 병변만 있어서 cutaneous RDD로 진단하였으나 6개월 뒤 림프절 종대가 발견된 1예가 보고되었다<sup>18</sup>.

현재까지 알려져 있는 치료에는 외과적 절제술, 표층 X선 방사선 치료<sup>19</sup>, 스테로이드 병변내 주사 및 국소 도포법<sup>20</sup>, thalidomide<sup>21</sup>, 항암치료<sup>22</sup>,  $\alpha$ -interferon<sup>23</sup> 등이 있다. 증례 1에서는 스테로이드 병변내 주사 요법을 시행하였고 증례 2에서는 스테로이드 국소도포를 시행하였는데 모두 병변의 크기가 작아지는 반응을 보였다.

림프절 종대가 있는 경우는 임상적으로 좀더 특이하므로 RDD를 의심하기 쉽다. 하지만 본 증례들처럼 림프절 종대나 다른 장기의 침범 없이 피부에만 국한된 경우는 본 질환을 의심하기 어려우며 다른 피부 질환과 유사하게 관찰되기 쉬워 진단이 어려울 것으로 사료되어 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a newly recognized benign clinicopathological entity. Arch Pathol 1969;87:63-70
2. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. Semin Diagn Pathol 1990;7:19-73
3. Brenn T, Calonje E, Granter SR, Leonard N, Grayson W, Fletcher CD, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease is a distinct clinical entity. Am J Dermatopathol 2002; 24:385-391
4. 김미경, 허대석, 김노경, 지제근. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy 1예: Extranodal involvement, nose and skin, and remission with chemotherapy. 대한의학협회지 1986;29:795-800
5. 김병천, 이규석, 송준영, 이상숙, 장은숙. 피부병변을 동반한 sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy 1예. 대한피부과학회지 1987;25:843-848

6. Child FJ, Fuller LC, Salisbury J, Higgins EM. Cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23:40-42
7. Skiljo M, Garcia-Lora E, Tercedor J, Massare E, Esquivias J, Garcia-Mellado V. Purely cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Dermatology* 1995;191:49-51
8. Ang P, Tan SH, Ong BH. Cutaneous Rosai-Dorfman disease presenting as pustular and acneiform lesions. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:335-337
9. Thawerani H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfman RF. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 1978;114:191-197
10. Woodcock AA, Hart PL. Diffuse cutaneous involvement and sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Postgrad Med J* 1980;56:521-525
11. Lazar AP, Esterly NB, Gonzalez-Crussi F. Sinus histiocytosis clinically limited to the skin. *Pediatr Dermatol* 1987;4:247-253
12. Stefanato CM, Ellerin PS, Bhawan J. Cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) presenting clinically as vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:775-778
13. Perrin C, Michiels JF, Lacour JP, Chagnon A, Fuzibet JG. Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) clinically limited to the skin: An immunohistochemical and ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1993;20:368-374
14. Paulli M, Bergamaschi G, Tonon L. Evidence for a polyclonal nature of the cell infiltrate in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai Dorfman disease). *Br J Haematol* 1995;91:415-418
15. Luppi M, Barozzi P, Garber R, Maiorana A, Bonacorsi G, Artusi T, et al. Expression of human herpesvirus-6 antigens in benign and malignant lymphoproliferative disease. *Am J Pathol* 1998;153:815-823
16. Levine PH, Jahan N, Murari P, Manak M, Jaffe ES. Detection of human herpesvirus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *J Infect Dis* 1992;166:291-295
17. Ortonne N, Fillet AM, Kosuge H, Bagot M, Frances C, Wechsler J. Cutaneous Destombes-Rosai-Dorfman disease: absence of detection of HHV-6 and HHV-8 in skin. *J Cutan Pathol* 2002;29:113-118
18. Uniyal SK, Beena KR, Ramesh V, Mukherjee A. Cutaneous Rosai-Dorfman disease preceding inguinal lymphadenopathy. *Int J Dermatol* 2002;41:404-406
19. Annessi G, Giannetti A. Purely cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Br J Dermatol* 1996;134:749-753
20. Satter EK, Graham BS, Steger JW. Response of cutaneous Rosai-Dorfman disease to topical and intralesional steroids. *Br J Dermatol* 2003;149:672-674
21. Tjiu JW, Hsiao CH, Tsai TF. Cutaneous Rosai-Dorfman disease: remission with thalidomide treatment. *Br J Dermatol* 2003;148:1060-1061
22. Komp OM. The treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Semin Diagn Pathol* 1990;7:83-86
23. Lohr HF, Godderz W, Wolfe T, Heike M, Knuth A, Meyer zum et al. Long term survival in a patient with Rosai-Dorfman disease treated with interferon-alpha. *Eur J Cancer* 1995;31:2427-2428
24. Pitamber HV, Grayson W. Five cases of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:17-21