

골수 이형성 증후군에 발생한 특이한 급성 발열성 호중구성 피부병(Sweet 증후군) 1례

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 피부과학교실², 병리학교실³

한지숙¹ · 이진현¹ · 최승원¹ · 민유홍¹ · 고윤웅¹ · 이광훈² · 이광길³

= Abstract =

An Unusual Case of Sweet's Syndrome Associated with Myelodysplastic Syndrome

Jee Sook Hahn, M.D.¹, Jin Heon Lee, M.D.¹, Seung Won Choi, M.D.¹
Yoo Hong Min, M.D.¹, Yun Woong Ko, M.D.¹, Kwang Hoon Lee, M.D.²
and Kwang Kil Lee, M.D.³

*Department of Internal Medicine¹, Dermatology², and Pathology³,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Sweet's syndrome, initially described in 1964 as acute febrile neutrophilic dermatosis by Sweet, is characterized by five cardinal feature: fever; neutrophilia; abrupt appearance of erythematous, painful, cutaneous plaque, primarily located on the upper extremities, head and neck; a dermal infiltrate of mature neutrophils; and a rapid response to steroid therapy. More than 500 cases of Sweet's syndrome have been documented since original description of Sweet, of which, approximately, 15~20 percent of published cases occurred in patient with hematologic malignancy. The authors describe an unusual case of Sweet's syndrome in a man, who affected with myelodysplastic syndrome(RAEB).

A 56-year-old male patient admitted to Yonsei University, Medical Center because of sustained fever and cellulitis of right lower leg. With anemia and thrombocytopenia, the bone marrow study revealed myelodysplastic syndrome(RAEB). On 4th hospital day, with the development of pneumonia, he was treated with mechanical ventilation and broad spectrum of antibiotics. Although the treatment of pneumonia was successful, erythematous nodules, showing Koebner phenomenon and strong positive pathergy reaction, was appeared on the whole body(21st hospital day). Skin biopsy was taken. Under the diagnosis of Sweet's syndrome associated with myelodysplastic syndrome(RAEB), oral prednisolone 60mg/day was prescribed. The cutaneous lesions were regressed, but the brownish pigmentation was remained, till the patient discharged.

Key Words : Myelodysplastic syndrome(RAEB), Sweet's syndrome, Koebner phenomenon, Pathergy reaction

한지숙 : 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134번지 연세의대 내과학교실
Tel : (02)361-5424 Fax : (02)393-6884

서 론

1964년 Sweet는 발열, 관절통 및 말초혈액내 호중구증가증을 동반하면서 사지, 안면부 및 경부에 호발하는 홍반색의 동통성 결절 혹은 융기반 등을 특징으로 하고 병리조직학적으로 진피내에 심한 호중구 침윤을 보이는 환자 8례를 관찰하고 급성 발열성 호중구성 피부병(acute febrile neutrophilic dermatosis, Sweet's syndrome)으로 명명하였으며, 부신피질호르몬에 탁월한 치료반응을 보인다고 기술하였다¹⁾. 원인은 아직 확실하지 않지만 보고된 증례들의 대부분이 상기도 감염 등의 염증성 질환 및 악성종양과 동반되는 점으로 보아 바이러스, 박테리아 및 종양 등의 다양한 항원에 대한 과민반응 또는 면역반응의 한 현상으로 생각되고 있다²⁾. 현재까지 보고된 증례의 약 20%에서 악성 종양이 동반되었고, 이 중 대다수가 악성 혈액질환, 특히 급성 골수성 백혈병으로 알려져 있으며 동반되는 질환에 무관하게 부신피질호르몬 투여에 극적인 효과를 보인다^{3, 4)}.

전선, 편평태선, 광택태선, 및 모공성 홍색 비강진 등에서 볼 수 있는 피부의 국소적 손상부위에 동일한 피부병변이 생기는 Koebner 현상(isomorphic phenomenon)이 급성 발열성 호중구성 피부병에서 관찰되었다는 보고는 아직까지 없었다. 베체트병과 급성 발열성 호중구성 피부병과의 상관관계는 이미 많이 보고된 바 있으나, 베체트병의 진단에 중요한 자극성 항진검사(pathergy test) 양성소견 또한 보고된 바 없다.

이에 저자들은 50세 남자환자에서 골수 이형성 증후군과 동반되어 Koebner 현상과 pathergy 검사 양성반응을 보인 급성 발열성 호중구성 피부병 1례를 경험하고 희귀한 증례로 사료되어 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○○, 남자 50세

주 소 : 10일간의 오른쪽 하지 및 대퇴부의 붓와직염과 10일간의 발열, 현훈

현병력 : 환자는 평소 건강하였으나 내원 20일전부터 전신 쇠약감이 있었고, 10일전부터 오른쪽 하지 및 대퇴부의 붓와직염과 동통이 있어 파스를 붙였으나, 파스를 붙인 부위에 홍반성 피부병변이 나타나고, 7일전부터는 발열 및 현훈이 발생하여, 개인병원 내원하여 시행한 말초혈액 검사상 심한 빈혈 소견을 보여 본원 응급실로 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 110/70mmHg, 맥박 84회/분, 체온 37.8℃이었고, 급성 병색으로 결막은 빈혈상을 보였으며, 황달은 없었다. 흉부 진찰상 호흡음은 깨끗하였으며 천명음이나 수포음은 들리지 않았다. 복부 진찰상 특이소견은 없었고, 오른쪽 하지의 대퇴부에 직사각형의 약간 융기된 홍반성 병변이 관찰되었다.

검사 소견 : 내원 당시 말초혈액 검사상 혈색소 4.5g/dL, 헤마토크리트 13.8%, 백혈구 4,100/ μ L (호중구 33.1%, 림프구 60.3%, 단구 3.4%, 호산구 1%, 호염구 1.2%), 혈소판 19,000/ μ L, 망상 적혈구 0.3%, 교정 적혈구 침강속도 10mm/시간이었다. 혈청 생화학적 검사상 칼슘 8.4mg/dL, 인 3.7mg/dL, 공복시 혈당 108mg/dL, BUN 14.0mg/dL, creatinine 1.1mg/dL, 요산 3.8mg/dL, 총단백질 6.4g/dL, 알부민 3.7g/dL, 총빌리루빈 1.6mg/dL, alkaline phosphatase 41IU/L, AST 31IU/L, ALT 32 IU/L, 혈청철 50 μ g/dL, 총철결합능 219 μ g/dL, 혈청 ferritin 1,818.8ng/dL이었다. 혈청 전해질 검사상 Na 139mM/L, K 4.1mM/L, Cl 107mM/L, HCO₃⁻ 19mM/L이었다. 혈액응고 검사상 프로트롬빈시간 14.3초(81%), 활성 부분트롬보플라스틴시간 26초(정상:21~32), 섬유소원 813ng/mL이었다. 간염바이러스 표지자 검사상 HBsAg(-), anti-HBc(-), anti-HBs(-), Anti-HCV(-)이었다. 소변검사상 입원시에는 특이소견이 관찰되지 않았으나, 내원 6일째 시행한 검사상 혈뇨(+++), 요단백(+++)이었다. 대변검사상 충란이나 잠혈 등은 관찰되지 않았다.

방사선 소견 : 흉부 X-선 검사상 내원시는 정상이었으나, 내원 4일째부터 미만성 간질성 폐침윤 소견을 보였으며, 당시 시행한 흉부 전산화 단층촬영 검사상 미만성 폐침윤 및 양쪽 흉막 삼출 소견을 보였다. 복부 초음파 검사상 이상 소견은 관찰되지 않았으나, 오른쪽 하지 초음파 검사상 심부 근육조직의 종창소견이 관찰되었다.

골수 검사 소견 : 과세포 충실성 골수(70~80%) 소견을 보였으며, 골수구계 대 적혈구계 비율은 1:1.2이었고 모두 좌측편위 소견을 보였으며, 아세포는 전체 백혈구수의 10%로 골수 이형성 증후군(MDS, RAEB)에 합당한 소견을 보였다.

염색체 검사 소견 : 골수에서 시행한 염색체 검사는 46,XY,-11,-15,-17,+r(11),+r(15),iso(17q)였다.

피부 조직검사 소견 : 초기병변 및 Koebner 현상이 나타난 병변에서 실시한 조직생검의 병리 조직학적 소견상 진피 유두부의 부종과 진피내 주로 호중구로 이루어진 염증세포의 침윤 및 백혈구 파쇄에 의한 핵진을 관찰할 수 있었다.

치료 및 경과 : 환자는 내원시부터 오른쪽 하지의 봉와직염 치료를 위한 광범위 항생제 치료를 시작하였으나, 내원 4일째부터 호흡곤란이 나타나고, 흉부 단순촬영 소견상 미만성 간질성 폐침윤 소견을 보여 내원 8일째부터 기계호흡을 시작하였다. 이후 폐렴이 호전되어 내원 22일째 기계호흡 이탈에 성공하였으나, 다음날부터 경부, 흉부 및 상지에 다발성으로 경도의 압통을 동반한 홍반성의 구진 및 판이 생기기 시작하였고, 이후 이틀간에 걸쳐 전신으로 병변이 번졌다(Fig. 1). 병변은 비교적 단단하게 느껴졌고, 병변 이외의 부위에는 혈관주사 후 주사 부위마다 제양을 동반한 농포성 병변이 발생하였다(pathergy test 양성). 당시 시행한 피부 조직 검사상(Fig. 2), 급성 발열성 호중구성 피부병의 소견을 보여 하루에 prednisolone 60mg을 경구투여하기 시작하였다. Prednisolone 투여 이틀째부터 피부 병변은 완화되었고, 4일째부터 하루에 40mg으로 감량하였으며 이후에도 계속 감량하며 투여하였다. 결국 폐렴 및 오른쪽 하지의 봉와직염이 완쾌되어, 골수 이형성 증후군에 대한 치료를 시작하

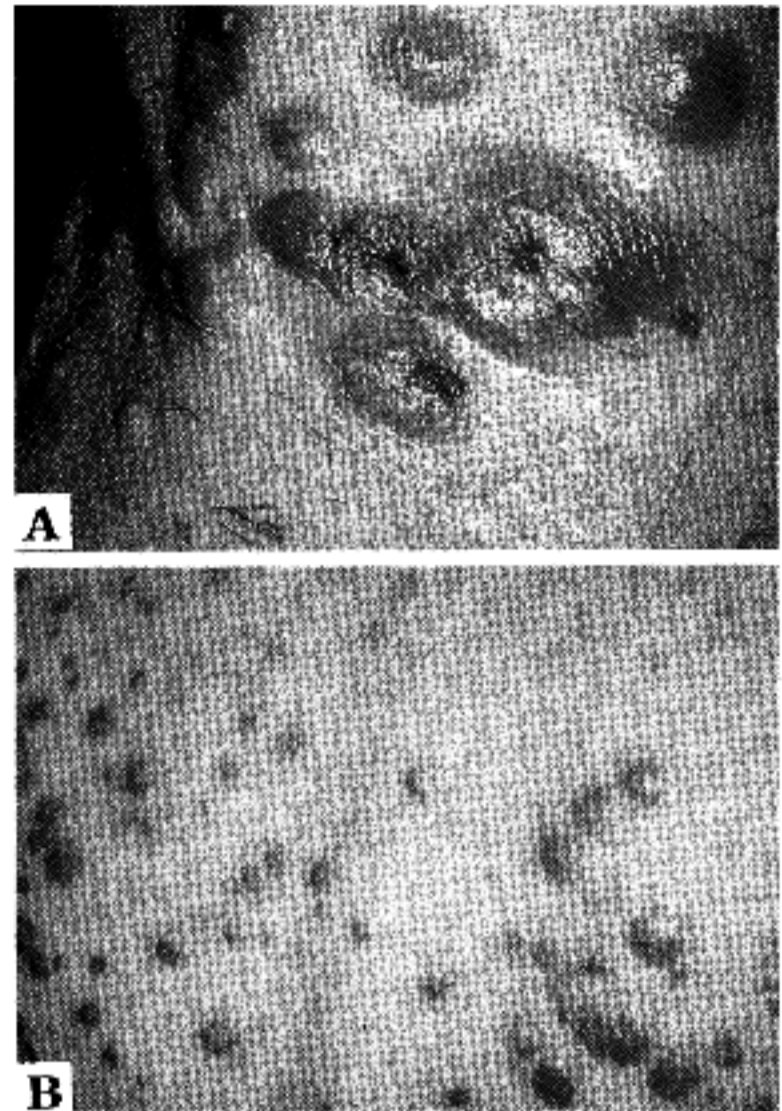


Fig. 1. Bluish red papules and nodules that coalesce to form irregular, but sharply bordered plaques on the right lateral neck(A). Similar findings, but rather discrete lesions were noted on the back(B).

려 하였으나, 환자는 항암제에 대한 치료를 거부하고 사퇴하였다. 퇴원시 이전 병변부위에 갈색의 색소 침착은 남아 있었고, prednisolone은 하루에 15mg을 경구복용하였다.

고 찰

급성 발열성 호중구성 피부병은 약 80% 이상이 여성에서 발생하며¹⁾ 30세부터 75세에서 주로 발생하고 평균 연령은 49세이다²⁾. 그러나 3개월된 유아에서 발생된 보고도 있다³⁾. 발병시기는 기온이 낮고 선조한 1~2월에 호발한다. 임상증상은 주로 홍반과 발열이 심한 급성 전신증상으로 나타나는 경우가 많으나, 때로는 만성적, 재발성 또는 국한성 피부병소를 나타낸다⁴⁾. 유병기간은 보통 3주에서 9

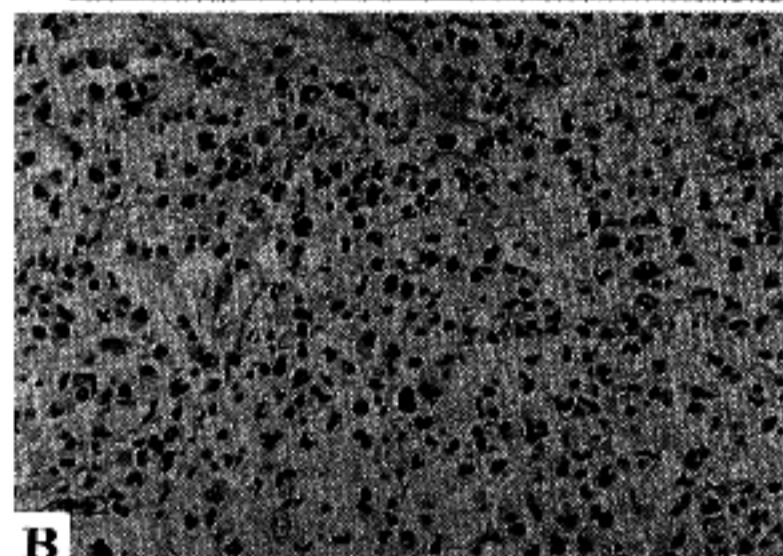
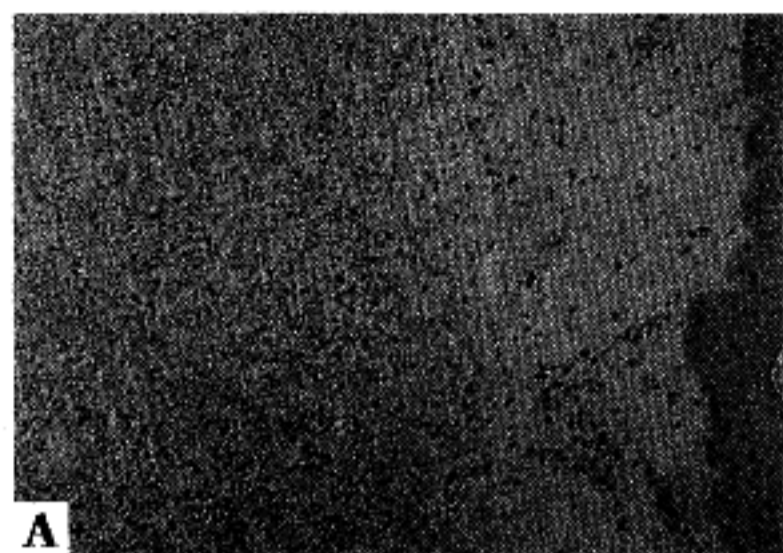


Fig. 2. A : The histologic findings show severe edema of the papillary body and a dense infiltrate of leukocytes in the lower dermis (H&E stain, $\times 100$). B : Most of the leukocytes are neutrophils, combined with several monocytes (H&E stain, $\times 400$).

주이며 12년 이상 재발하면서 지속된 예도 보고된 바 있다²⁾. 특징적인 피부병변은 원형 또는 타원형의 암갈색의 압통성 결절 및 융기판이 전막, 안면, 경부 이외에도 손, 발, 하지 등에 양측성 또는 일측성으로 발생하며, 이러한 결절 및 융기판이 때로는 서서히 커지면서 가장자리가 융기되어 표면이 울퉁불퉁한 모양을 취하기도 하며, 융기된 가장자리에 투명한 수포모양의 병변이 있는 경우도 있다. 병변은 특별한 치료 없이도 수주내지 수개월 후 색소침착을 남기고 소실되는데 궤양이나 반흔은 남기지 않는다³⁾. 발열은 피부병변이 발생하기 3~7일전에 나타나거나 관절통 및 홍반과 동시에 나타날 수 있고 40°C까지 상승하는 고열로써 야간에 특히 높다고 한다²⁾. 본 증례의 경우 진신적으로 병변이 나타

났으며, 퇴원시까지 이전 병변부위에 갈색의 색소침착은 남아 있었고, 내원시부터 피부질환 발병시까지, 1일 1~2회, 하오 7시부터 다음날 새벽 2시 사이에 40°C의 고열을 보였다.

임상적으로 혈액종양, 고형암 등의 악성 질환을 동반하는 경우와 악성 질환이 없는 특발성인 것으로 크게 구분할 수 있는데 특발성의 경우 50~90% 이상에서 피부병변이 발생하기 수일내지 수주전에 발열 및 상기도감염이 선행된다. 보고된 증례의 20% 정도가 내부장기 암과 동반되어 있으며, 특히 급성 골수성 백혈병이 가장 빈도가 높고, 그외 림프종, 만성 골수성 백혈병, 골수 이형성 증후군 등의 혈액종양과 고환종양, 난소종양 등 다양한 고형종양과 연관되어 보고되고 있다³⁾.

암 동반성 급성 발열성 호중구성 피부병의 경우 피부병의 증상발현이, 동반되는 암보다 선행되거나 동시에 발견되는 경우가 60% 이상이고, 특발성에 비하여 임상양상이 특징적으로 구분되는 것은 아니지만 다소 다른 점이 있다. 즉 암 동반성인 경우 본 증례와 같이 특발성에 비하여 수포 또는 궤양 등 좀더 심한 피부병변을 나타내고 피부병변의 위치도 특발성의 경우 상지에 주로 국한되는데 비하여 암 동반성의 경우 상지뿐만 아니라 하지, 제간 등에도 호발한다. 발생 빈도는 특발성의 경우 여자에 더욱 호발하는데 비해 암 동반성의 경우 남,녀 모두 비슷하다. 또한 암과 연관된 경우 동반질환에 따라 검사소견상 빈혈, 미성숙 세포 및 혈소판 감소 등이 나타날 수 있어 호중구증가증을 나타내는 경우는 약 50% 정도에 불과하다. 본 증례의 경우도 내원 당시 말초혈액 검사상 호중구증가증을 보이지는 않았다.

급성 발열성 호중구성 피부병 자체의 예후는 양성 질환이고 대부분 자연 소실되는 경향이 있으나 동반암, 특히 혈액종양의 선행지표로서 중요성이 있다^{3,4,6)}. 급성 발열성 호중구성 피부병은 근육, 관절, 신장, 눈, 폐 및 간 등 피부병변외 신체기관의 증상을 동반하는 경우가 있는데, 진신적 증상을 나타내는 경우는 암 연관성 급성 발열성 호중구성 피부병의 약 52%에서 관찰되며, 이러한 피부병변

외 전신증상은 피부병변과 같이 임상경과를 밟는다³⁾. 본 증례의 경우 흉부 X-선 검사와 소변검사상 미만성 간질성 폐렴 소견 및 내원이후 발생한 지속적인 혈뇨, 단백뇨가 있어 폐침윤과 신침윤이 의심되었으나, 조직학적으로 확인하지는 못하였다.

급성 발열성 호중구성 피부병의 원인 및 발병기전은 확실하지 않지만 보고된 예들의 대부분이 상기도 감염 등의 염증성 질환 및 악성종양과 동반되는 점으로 보아 바이러스, 박테리아 및 종양 등의 다양한 항원에 대한 과민반응의 한 현상으로 생각되고 있다. 발병기전으로 다형성 홍반이나 결절성 홍반과 유사한 양상으로 나타나거나 동시다발로 발생하며, 상기도 감염이 선행하는 점으로 미루어 보아 세균이나 화학물질 등 여러 항원에 대한 과민반응같은 제2형 면역반응이거나, 부신피질호르몬투여에 빠른 치료 효과를 보이는 점과 혈청병처럼 눈, 신장, 관절 등을 침범하는 점으로 보아 제3형 면역반응으로 생각하고 있다^{9, 10)}. 발열, 교정 적혈구 침강속도의 증가, 호중구의 증가가 이 질환에서 특징적으로 동반되는데 이는 어떠한 내인성 싸이토카인 등에 의한 생물학적인 효과라고 한다^{11, 12)}. Koebner 현상은 피부의 국소적 손상부위에 원래의 동일한 피부병변이 발생하는 현상으로 전선, 편평태선, 광택태선, 모공성 홍색 비강진 등의 피부질환에서 관찰된다. 그러나 본 증례와 같이 급성 발열성 호중구성 피부병에서 나타난다는 보고는 없다. Pathergy 검사는 주사 천공검사(needle puncture test)라고도 하며, 0.1mL의 생리식염수를 피부에 주사하거나 소독된 바늘을 찌른 후 그 부위에 24시간 이내에 농포가 형성될 때 양성반응으로 판정한다. 이 검사는 베체트병에 질병 특유소견은 아닐지라도 진단에 중요한 지표가 된다. 상기의 두 현상의 정확한 기전은 알려져 있지 않으나, 피부전체의 과민성으로 미루어 전신적 소인이 있는 상태에서 피부의 외적 손상에 의하여 활성화된 과민반응에 의한 것으로 추측되고 있다. 본 증례에서 이러한 현상들이 관찰된 것은 혈액에 의해 생성된 급성 발열성 호중구성 피부병변 특이성 전신인자가 전신의 피부에 산재해 있을 가능성을 생각할 수 있으며, 향후 이러한 측

면에 대한 연구로 본 질환의 병태 생리기전 규명에 중요한 자료를 제공할 수 있을 것으로 사료된다.

병리조직학적 소견상 표피는 대체로 정상이나 가끔 각화증과 경한 극세포증을 볼 수 있다. 본 증례와 같이 초기에는 상부 진피부종과 특히 혈관주위에 주로 호중구의 심한 침윤이 있으나, 진행되면서 피하층까지 침범되며 후기에는 조직구 및 단핵구도 관찰된다. 진피에는 호중구의 심한 침윤과 더불어 백혈구과쇄 파편의 소견과 모세혈관 내피세포의 팽창을 보이기도 하나 섬유소양 물질의 혈관 주위 침착이나 적혈구의 혈관외 유출 등 전형적인 혈관염 소견은 관찰할 수 없다²⁾. 면역 형광검사상 소수의 예에서 혈관벽에 IgM과 C₃ deposit가 발견된다는 보고도 있다¹³⁾. 상부진피의 부종이 심한 경우는 표피하 수포를 초래하기도 한다.

Su와 Liu¹⁴⁾는 본 증후군의 진단기준을 제시하였는데 주 기준으로 1) 동통성 및 압통성의 홍반성 또는 암갈색의 판이나 결절의 갑작스런 발진, 2) 백혈구과쇄성 혈관염을 동반하지 않는 호중구의 진피 침윤, 부 기준으로 1) 발열이나 감염의 선행, 2) 발열, 관절통, 결막염이나 내부장기의 암과 동반, 3) 백혈구증다증(10,000/ μ L 이상), 4) 부신피질호르몬에 우수한 치료효과를 보이나 항생제에는 반응이 없는 점 등을 제시하고 이 중 2가지 주 기준 모두와 최소한 2가지 이상의 부기준을 동시에 만족시켜야 본 증후군으로 진단할 수 있다고 하였고, Driesch 등¹⁵⁾은 부 진단기준에 적혈구 침강속도가 20mm/시간 이상으로 상승하는 점도 추가시켰다. 본 증례에서도 2가지 주 기준 모두와 3가지 부 기준을 만족하여 이들의 진단기준에 부합하였다. 본 증후군과 임상적 및 조직학적으로 감별해야 할 질환으로서는 다형홍반, 결절홍반, 장기 용기성 홍반, 안면 육아종, 약진, 단독, 봉와직염 등 감염성 피부 질환 및 패혈증 등이 있다⁹⁾.

본 증후군은 indomethacin, 경구 potassium iodide, colchicin, dapsone 및 경구 isotretinon으로 치료하기도 하나 부신피질호르몬투여로 극적인 효과를 보이며, 일반적으로 부신피질호르몬투여 48시간 내에 자각증상이 호전되고 피진은 3~12일에 색소

침착을 남기나 반흔은 남기지 않고 소실된다. 부신 피질호르몬으로 치료시 초기에는 하루에 prednisolone 60mg을 경구투여하고 4~12주간에 걸쳐 용량을 서서히 감량하여 투여하다가 중단한다. 만약 부신 피질호르몬투여를 갑자기 중단하거나 용량을 급속히 감량하면 재발하는 경우가 많고, 재발시에도 부신피질호르몬에 잘 반응한다^{2, 9)}.

요 약

저자들은 50세된 남자환자에서 Koebner 현상과 강양성 pathergy 반응을 보인 골수 이형성 증후군과 동반된 급성 발열성 호중구성 피부병 1례를 경험한 바 이에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Sweet RD : *An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol* 76:349-356, 1964
- 2) Gunawardena DA, Gunawardena KA, Ratnayaka RMRS, Vasanthanathan NS : *The clinical pectrum of Sweet's syndrome(acute febrile neutrophilic dermatosis)-A report of eighteen cases. Br J Dermatol* 92:363-373, 1975
- 3) Cohen PR, Talpez M, Kurzrock R : *Malignancy associated Sweet's syndrome, review of the world literature. J Clin Oncol* 6:1887-1997, 1988
- 4) Cohen PR, Kurzrock R : *Sweet's syndrome and malignancy. Am J Med* 82:1220-1226, 1987
- 5) Itami S, Nishioka K : *Sweet's syndrome in infancy. Br J Dermatology* 103:449-451, 1980
- 6) 조미형, 함정희. 국홍일 : *급성 발열성 호중구성 피부병 1예. 대한피부과학회지* 22:509-512, 1984
- 7) 김명열, 윤지일, 이철현, 이유신 : *Acute febrile neutrophilic dermatosis(Sweet's syndrome) 1 예. 대한피부과학회지* 12:255-258, 1974
- 8) 최영자, 정호석, 왕한영 : *급성 발열성 호중구성 피부병 5예. 인제의학* 6:121-128, 1985
- 9) 이상우, 송치욱, 김창덕 : *위암과 동반된 Sweet 증후군 1예. 대한소화기내시경학회지* 12:253-257, 1992
- 10) Storer JS, Nesbitt Jr LT, Galen WK, Deleo VA : *Sweet's syndrome. Int J Dermatol* 22:8-12, 1983
- 11) 최영자, 권경술, 정태안 : *Acute febrile dermatosis 2예. 대한피부과학회지* 18:327-331, 1980
- 12) 양형인, 김현우, 김시영, 윤휘중, 조경삼, 양문호 : *급성 발열성 호중구성 피부병이 동반된 골수이형성 증후군 2예. 대한내과학회지* 41:689-696, 1991
- 13) Maekawa Y, Kageshita T, Bagata T : *A case of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). A demonstration of IgM and C3 deposits on the vessel in involved skin. J Dermatol* 11:560-564, 1984
- 14) Su WPD, Liu HNH : *Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. Cutis* 37:167-170, 1986
- 15) Driesch PVD, Gomez RS, Kiesewetter F, Hornstein OP : *Sweet's syndrome : Clinical spectrum and associated conditions. Cutis* 44:193-200, 1989