

# 호중구 감소증이 지속되는 골수이형성증후군 환자에서 발생한 *Alternaria* 비부비동염 1예

허주연 · 양여리 · 김중욱 · 최재기 · 박미희 · 임예지 · 홍경욱 · 이동건 · 엄기성 · 김유진

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

## A Case of *Alternaria* Rhinosinusitis in a Patient with Myelodysplastic Syndrome during Neutropenic Period

The genus *Alternaria* contains several species of melanized hypomycetes that cause opportunistic human infections. The most frequent clinical manifestations of alternariosis are cutaneous and subcutaneous infections, followed by oculomycosis, invasive and non-invasive rhinosinusitis, and onychomycosis. So far, only 17 cases of rhinosinusitis caused by *Alternaria* species have been reported since 1977. Although several domestic cases of cutaneous alternariosis have been reported, there is no report of *Alternaria* rhinosinusitis in Korea. The majority of *Alternaria* rhinosinusitis involves immunocompromised patients. We report the first case of alternariosis in a patient with neutropenia and myelodysplastic syndrome that was treated with endoscopic debridement and a conventional antifungal agent.

**Key Words:** *Alternaria*, Sinusitis, Myelodysplastic Syndrome

Ju-Yeon Heo, Yeo-Ree Yang, Jong-Wook Kim, Jae-Ki Choi, Mihee Park, Ye Jee Lim, Kyung-Wook Hong, Dong-Gun Lee, Ki-Seong Eom, and Yoo-Jin Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

## 서론

진균 감염은 면역저하환자의 이환율과 사망률의 중요한 원인이 되어 왔으며, 항균제 치료, 조혈모세포 및 고형장기 이식, 항암화학요법, 선천성 혹은 후천성 면역결핍 등은 중증 침습성 진균 감염의 유발요인으로 알려져 있다[1]. 갈색사상균증(Phaeohyphomycoses)은 멜라닌 색소를 가진(dematiaceous) 진균에 의해 유발되는 기회감염이며 특히 이식센터가 있는 의료기관에서 발생빈도가 증가하고 있다[1]. 흑색사상균증의 대표 원인 균주인 *Alternaria* 속은 여러 종의 멜라닌 색소를 가진 hypomycetes으로 구성되어 있으며 사람에게 기회감염을 유발할 수 있다[2]. 문헌검색결과 전세계적으로 17건의 *Alternaria* 비부비동염(rhinosinusitis) 보고가 있다[3]. 국내에서는 몇 예의 피부 alternariosis가 보고된 바 있으나[4-6], *Alternaria*에 의한 비부비동염은 국내에서 아직 보고된 바 없다.

저자들은 골수이형성증후군 환자에서 decitabine 항암치료 후 호중구 감소 상태에서 비강과 부비동에서 발생하였으며 내시경적 죽은조직제거술(debridement)과 기존의 항진균제로 치료한 *Alternaria* 감염증 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: August 26, 2011

Revised: October 14, 2011

Accepted: October 18, 2011

Correspondence to Ki-Seong Eom, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul St Mary's Hospital, #505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6056, Fax: +82-2-780-1283

E-mail: dreom@catholic.ac.kr

본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상연구심사위원회로부터 심사면제 통보를 받았다(과제번호 KC11ZISE0689, 심사일자 2011년 8월 29일).

[www.icjournal.org](http://www.icjournal.org)

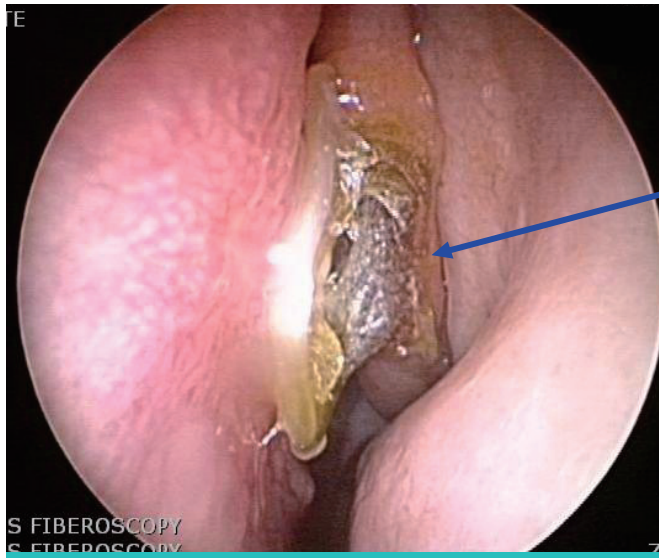
## 증례

41세 남성이 1주일 전부터 시작된 호중구 감소성 발열로 내원하였다. 과거력 상 2년 전 담낭결석으로 담낭절제술 받았으며, 3년 전 골수이형성 증후군(refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD)로 진단 받고 3개월 전 범혈구 감소증이 진행하여 골수조직 검사 결과 refractory anemia with excess blast-2 (RAEB-2), international prognostic scoring system (IPSS) 2.5로 고 위험군으로 진단되었다. HLA 일치 공여자를 검색하면서 2개월 전부터 decitabine (20 mg/m<sup>2</sup>, 5일간 정맥투여) 항암치료를 시작하였으며 치료 개시 23일째에 근육통과 인후통을 동반한 발열로 내원하게 되었다. 환자는 중증의 호중구 감소증(60/mm<sup>3</sup>)로 예방적 항생제를 복용하고 있었다(ciprofloxacin 1,000 mg/d, itraconazole 400 mg/d).

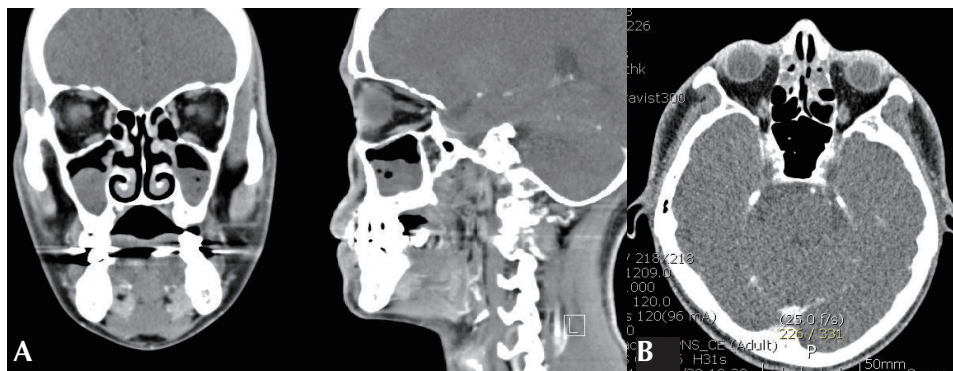
내원 당시 체온은 38.7°C, 혈압 125/80 mmHg, 맥박수 119/min, 호흡수 20/min 이었다. 이학적 검사에서 특이소견은 관찰되지 않았고 말초혈액 검사에서 백혈구는 750/mm<sup>3</sup> 이었으며 호중구는 거의 관찰되지 않았다. 혈색소 6.1 g/dL, 혈소판수는 5,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구침강속도

24 mm/h, C-반응단백질 17.12 mg/dL, 혈청 galactomannan assay (Platelia Aspergillus EIA, Bio-Rad, Korea) 0.42 IU/mL 이었으며 다른 혈청생화학 검사와 전해질 수치는 정상범위 내에 있었다. 혈액 및 소변에서 배양되는 세균 및 진균은 없었다.

호중구감소성 발열로 ceftazidime (2 g iv q12 hr), isepamicin (400 mg iv q 24 hr)을 투여하여 내원 4병일째부터 해열 되었다가 9병일 때 다시 발열 발생하여 imipenem/cilastatin (500 mg iv q6 hr)으로 변경하여 10일간 투여 후 발열 및 특이 증상 없어 치료를 종료하였다. 동종 조혈모세포 이식 준비를 위한 사전 검사로 시행한 이비인후과 검사에서 비강의 갈고리 돌기(uncinate process)의 전방에 가피(crust)가 동반된 종괴가 형성되어 있고(Fig. 1) 내시경으로 종괴를 제거 하였으며 이 때 출혈을 동반하여 지혈을 위한 조치를 시행하였다. 제거 된 종괴로 조직검사 및 세균배양을 시행하였으며, 환자는 약간의 코 막힘 증상 이외에 특이 증상 호소는 없었다. 이어 시행한 부비동 단순방사선 촬영에서 양쪽 상악동의 혼탁이 관찰되었고 부비동 컴퓨터단층촬영에서는 양쪽 상악동과 사골동의 염증소견이 관찰되었다(Fig. 2A, 2B). Sabouraud dextrose agar에서 특징적인 어두운 색깔의 부드러운 천처럼 보이는 녹색 집락이 관찰되었다(Fig. 3). 집락의 일부를 채취한 후 lactophenol cotton blue 염색을 하여 현미경으로 관찰한 결과 다세포로 구성된 분생포자 가지가 사슬을 형성하거나 가지를 치는 모양이 보이는 *Alternaria* 종으로 동정되었고(Fig. 4) 비강에서 제거한 종괴에 대한 조직 검사결과 수많은 군사가 발견되었고 혈관 침범하고 있는 양상이 관찰되어 *Alternaria* 침습에 의한 비부비동염으로 진단하고 amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/d)를 투여하기 시작하였다. Amphotericin B deoxycholate 투여 4일째에 내시경을 이용하여 죽은 조직제거술을 시행하였고, 8일째에 혈청 크레아티닌이 초기 수치에 비해 2배 이상의 상승을 보여 liposomal amphotericin B (3 mg/kg/d)으로 변경하여 투여하였다. 호중구 감소증이 지속되었으며 liposomal amphotericin을 3주 투여한 후 추적검사 한 비강 내시경에서 병변의 재발이나 악화의 소견이 없어 voriconazole (400 mg/d) 경구제제 복용하며 외래 관찰하기로 한 후 퇴원하였다. Voriconazole을 계속 유지하면서 2주 후 동종조혈모세포 이식을 시행하였고 이식 시 호중구감소성 발열 등의 감염합병증은 없었다. 이식 2개월 후인 현재까지 문제 없이 외래에서 voriconazole을 유지하면서 경과를 관찰 중이다.



**Figure 1.** Anterior portion of uncinate process shows dark-colored crust formation in rhinoscopy during routine medical checkup before stem cell transplantation.

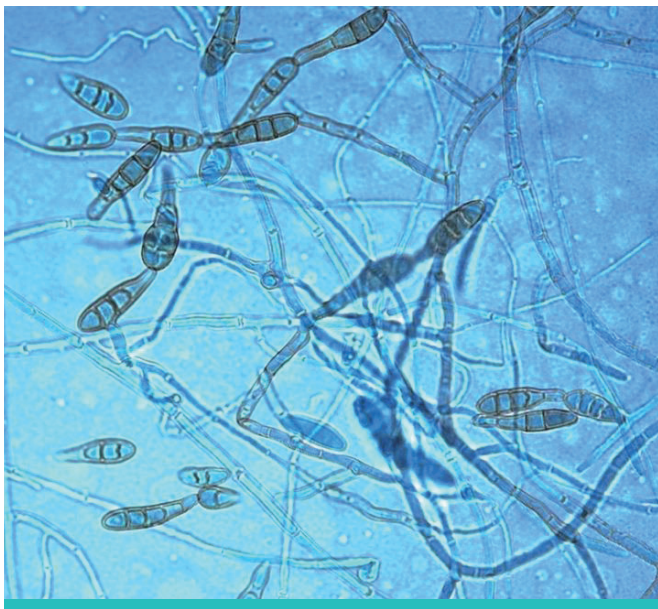


**Figure 2.** Fluid collections are noted in both maxillary (A) and ethmoid sinuses (B) in PNS CT.





**Figure 3.** *Alternaria* species showing typical darkly pigmented (dematiaceous) suede-like green colony in Sabouraud dextrose agar.



**Figure 4.** The spores are multi-celled and pigmented and they are produced in chains or branching chains in Lactophenol cotton blue stain ( $\times 400$ ).

## 고찰

*Alternaria*는 멜라닌 색소를 가진 진균으로 토양, 공기 및 다양한 서식지에서 흔한 부생균(saprophyte)으로 존재하며, 전세계적인 분포를 보인다[7]. *Alternaria*는 약 80종과 변종을 포함하고 있지만, *A. alternate*, *A. brassicicola*, *A. chartarum*, *A. stemphylioides*, *A. dianthicola*, *A. infectoria*, *A. pluriseptata*, *A. tenuissima* 같은 8종만 사람에게 질병을 유발하고 *A. alternate*에 의한 질환이 가장 흔하다고 알려져 있다[8]. 과민성폐렴, 기관지천식 및 알러지성 부비동염과 비염을 유발하는 흔한 알러지 유발항원으로 알려져 있으며[9-11], 면역저하환자에서 침습성 진균 감염의 원인 중 하나로 전체 발생 빈도는 드물지만 최근 증가 추세이다[12].

사람에서 *Alternaria* 감염증은 피부 및 피하 감염의 형태가 가장 흔하

고(74.3%), 눈곰팡이증(9.5%), 침습성 혹은 비침습성 비부비동염(8.1%), 손발톱 진균증(8.1%)의 형태로 나타난다[5]. *Aspergillus*가 진균성 부비동염의 가장 많은 원인을 차지하고 있지만, *Alternaria*에 의한 부비동 감염도 빈도는 훨씬 낮아 1977년 이후 17건의 증례가 보고된 바 있다[3]. 대부분의 증례가 미국에서 보고된 것이며 국내에서는 8예의 피부 alternariosis가 보고되었으나[5], *Alternaria* 비부비동 증례는 아직 보고된 바 없다. 국내에서 보고된 피부 alternariosis는 대부분 당뇨, 심부전, 장기간 스테로이드 사용으로 인한 의인성 쿠싱증후군, 만성 신부전, 간이식 후 같이 기저질환 혹은 면역저하 상태와 관련되어 발생하였지만, 드물게 기저질환이 없이 발생한 증례도 보고된 바 있다[5, 6]. 이들 중 일부는 기저질환의 교정 혹은 전신상태의 호전만으로도 자연치료가 되었으며 나머지도 itraconazole, terbinafine, fluconazole로 투여하여 치료하였다. 피부 alternariosis의 치료는 아직까지 확립된 치료법이 없으나 외과적 절제와 약물치료가 있으며, 위에 언급한 다양한 약물을 4-35주까지 투여한 것으로 보고된 바 있다. 피부 alternariosis와 마찬가지로 비부비동 감염 증례 보고 중 대부분( $n=12$ , 70.6%)이 면역저하환자에서 발생하였으며, 이들 12명 중 10명에서 호중구감소가 있었고 7명은 조혈모세포이식을 받은 환자들이었다. 나머지 2명은 국소적 혹은 전신적 스테로이드를 투여 받고 있던 환자이었다. 본 환자는 3년 전 골수이형성증후군을 진단받았으나 초기에는 범혈구감소증이 관찰되지 않다가 약 2개월 전부터 범혈구감소증이 발생하였고, 비혈연간 조혈모세포 공여자를 검색하는 동안 다코젠 5회 투여 후 발생한 전형적인 면역저하 상태에서 발생한 증례이다.

진단은 조직검사상 특징적인 큰 갈색의 벽돌모양의 분생포자(conidia)가 관찰되며 분생포자 가지의 모양은 곧고 중격으로 나누어져 있으며 무릎처럼 굽은 부분으로 관찰된다. 배지에서는 특징적인 솜털 모양으로 둘러 싸인 회색 내지 검은색의 집락을 보이며 potato-carrot 배지에서 잘 배양된다[3]. 본 환자에서는 제거한 종괴의 조직 검사에서 특징적인 분생포자와 함께 혈관 침범의 소견이 관찰되어 침습성 진균 감염이 확인할 수 있었으며 *Alternaria*가 비부비동염의 원인 병원체를 확인 할 수 있었다.

*Alternaria*에 의한 감염의 치료로 현재까지는 amphotericin B deoxycholate가 가장 널리 쓰인 항진균제이며, 단독으로 투여되거나 flucytosine 혹은 rifampicin과 병용 투여되어 왔다. Azole 계열의 항진균제 중에서는 fluconazole이 *in vitro* 감수성 검사에서 내성을 보였으며, itraconazole, voriconazole, posaconazole은 최소억제농도  $\leq 0.5\text{mg/L}$  이하로 좋은 결과를 보였다[3]. 또한 terbinafine과 caspofungin에 대해서는 최소억제농도가 낮았지만 micafungin에는 효과가 없었다[13-15]. 대부분의 경우에 항진균제 투여와 수술을 같이 시행하였으며 이전의 비부비동 감염 증례 보고에 의하면 대부분의 경우 면역저하 상태에서 발생하였음에도 불구하고 거의 모든 환자가 완전히 회복되었다. 본 증례에서는 이전에 예방적으로 itraconazole을 복용하고 있는 상태에서 발생한 진균 감염증이며 입원 이후 itraconazole을 중단하고 amphotericin B deoxycholate와 내시경적 죽은조직제거술로 호전을 보였으며 voriconazole로 유지하였다. 항진균제와 외과적 절제를 같이 시행하였으므로 어떤 치료에 의해 호전되었는지 판단하기 어려우나

호중구감소증이 지속되는 상태에서 호전된 것으로 보아 기저질환의 호전이 치료의 결과에 미쳤을 가능성은 적어 보인다.

저자들은 골수이형성증후군으로 decitabine 항암치료 중 호중구 감소증 상태에서 발생한 *Alternaria* 비부비동염을 진단하고 항진균제와 내시경적 수술요법으로 치료한 결과 호전된 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

1. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiologic trends. Clin Infect Dis 2006;43 (Suppl 1):S3-S14.
2. Ajello L, Georg LK, Steigbigel RT, Wang CJ. A case of phaeohyphomycosis caused by a new species of *Phialophora*. Mycologia 1974;66:490-8.
3. Pastor FJ, Guarro J. *Alternaria* infections: laboratory diagnosis and relevant clinical features. Clin Microbiol Infect 2008;14: 734-46.
4. Chang JY, Lee JH, Lee KH. A case of cutaneous alternariosis in liver transplant patient. Korean J Med Mycol 2006;11:159-62.
5. Rhee CH, Nam KH, Cho YS, Song KH, Yun SK, Kim HU. A case of cutaneous alternariosis treated with fluconazole. Korean J Med Mycol 2010;15:182-7.
6. Lee JC, Kim HY, Lee WJ, Lee SJ, Kim DW, Jun JB, Suh SB. A case of cutaneous alternariosis due to *Alternaria alternata*. Korean J Med Mycol 2007;12:27-30.
7. Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 2004;113:227-34.
8. de Hoog GS, Horré R. Molecular taxonomy of the alternaria and *Ulocladium* species from humans and their identification in the routine laboratory. Mycoses 2002;45:259-76.
9. Ogawa H, Fujimura M, Amaike S, Matsumoto Y, Kitagawa M, Matsuda T. Eosinophilic pneumonia caused by *Alternaria alternata*. Allergy 1997;52:1005-8.
10. Pant H, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Fungal-specific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2005;115:601-6.
11. Shugar MA, Montgomery WW, Hyslop NE Jr. *Alternaria* sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1981;90:251-4.
12. Clancy CJ, Wingard JR, Hong Nguyen M. Subcutaneous phaeohyphomycosis in transplant recipients: review of the literature and demonstration of in vitro synergy between antifungal agents. Med Mycol 2000;38:169-75.
13. Garcia-Effron G, Gomez-Lopez A, Mellado E, Monzon A, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. In vitro activity of terbinafine against medically important non-dermatophyte species of filamentous fungi. J Antimicrob Chemother 2004;53:1086-9.
14. Del Poeta M, Schell WA, Perfect JR. In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds. Antimicrob Agents Chemother 1997;41: 1835-6.
15. Uchida K, Nishiyama Y, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of a novel lipopeptide antifungal agent, FK463, against various fungal pathogens. J Antibiot (Tokyo) 2000;53:1175-81.