

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) 증후군에 속발된 거대세포바이러스 재활성화 관련 독성표피괴사융해 1예

심다운, 손세영, 유지은, 고영일

전남대학교 의과대학 내과학교실

A case of toxic epidermal necrolysis induced by cytomegalovirus infection followed by DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

Da Woon Sim, Seyeong Son, Jieun Yu, Young-Il Koh

Division of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe cutaneous adverse reactions. Although viral reactivation is associated with DRESS syndrome, its role in TEN remains unclear. An 80-year-old woman visited our hospital because of fever and skin eruption. DRESS syndrome was diagnosed and was thought to be caused by the use of the drug allopurinol. She was treated by discontinuation of the drug and administration of systemic steroids. She recovered from DRESS syndrome and was discharged from the hospital with tapering doses of steroids prescribed. One week after discharge, she visited our hospital again as the skin rash recurred and oral pain as well as oral and ocular mucosal lesions developed. In addition to the skin rash, blisters and Nikolsky's sign that were different from the skin lesions present in the previous DRESS syndrome were observed. Unlike those in DRESS syndrome, the viral serological test results were positive for anti-cytomegalovirus (CMV) IgM and CMV polymerase chain reaction. Therefore, it was thought that TEN was due to reactivation of CMV and she was treated this with ganciclovir and intravenous immunoglobulin. Here, we report a case of TEN caused by viral reactivation after DRESS syndrome developed after use of allopurinol which recovered after steroid treatment. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:40-44)

Keywords: Cytomegalovirus, Drug hypersensitivity syndrome, Toxic epidermal necrolysis

서론

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) 증후군은 약물에 의하여 발생하는 중증피부유해반응 중 하나로 일반적으로 가려움을 동반한 반구진성발진이 나타나며 혈액학적 이상, 고열, 림프절 병증 및 타 장기 침범이 나타날 수 있다.¹ 동반되는 혈액학적 이상 소견으로는 호산구 증가가 특징적이며 말초혈액

도말검사에서 비정형 림프구가 관찰될 수 있다.¹ 또한 내부장기 침범은 간이 가장 빈번하고 그 외에 신장, 폐, 심장 및 위장관 등의 장기를 침범할 수 있다.¹ DRESS 증후군을 상대적으로 빈번하게 일으키는 약제로는 carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin과 같은 항경련제가 있으며 allopurinol도 흔한 원인 약제로 알려져 있다.²

중증피부유해반응에 속하는 다른 약물과민반응으로는 스티븐

Correspondence to: Young-Il Koh <https://orcid.org/0000-0002-5100-9473>

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea
Tel: +82-62-220-6580, Fax: +82-62-225-8578, E-mail: yikoh@chonnam.ac.kr

• This study was supported by a grant from the Chonnam National University Hospital Biomedical Research Institute (CRI18006-1).

Received: February 11, 2019 Revised: April 8, 2019 Accepted: April 8, 2019

© 2020 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<https://www.aard.or.kr>

스-존슨증후군(Stevens-Johnson syndrome, SJS) 및 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)가 있다.³ SJS와 TEN은 기본적으로 같은 병태생리를 가진 질환으로 여겨지고 있으며 피부박리의 체표면적을 따라 구분된다.³ SJS와 TEN의 가장 큰 특징은 표피박리로 처음의 피부 발진이 시간이 경과함에 따라 융합하면서 표피박리가 나타나게 된다.⁴

DRESS 증후군은 SJS나 TEN과 구분되는 몇가지 특징이 있는데, DRESS 증후군의 경우 SJS나 TEN과는 달리 피부박리는 흔하지 않고, 점막 침범 소견은 보일 수 있으나 SJS이나 TEN에서 흔하게 보이는 출혈이 동반되는 피부병변은 거의 관찰되지 않는다.³ 또한 DRESS 증후군에서는 human herpes virus-6 (HHV-6), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) 등의 바이러스 재활성화가 발병 기전에 관여하는 것으로 알려져 있으나, SJS나 TEN의 경우 바이러스 감염이나 재활성화에 의해 발생하는 경우는 증례보고 정도로 매우 드물다.^{5,6} 저자들은 allopurinol에 의한 DRESS syndrome으로 전신 스테로이드 치료 시행 중 CMV 재활성화가 발생하였고 이로 인해 TEN이 발생한 증례에 대해서 보고하고자 한다.

이 증례 보고는 환자의 동의를 얻었으며, 전남대학교 병원 윤리위원회의 심의를 통과하였다.

증례

환자: 80세, 여자

주소: 4일 전부터 발생한 발열과 피부발진

현병력: 환자는 소양증을 동반한 복부의 피부발진과 발열이 4일 전부터 발생하였으며 이후 발진은 전신으로 퍼지는 양상을 보였다. 간헐적인 발가락의 통증 및 요산 수치 상승을 보여 타원에서 통풍을 진단하여 1개월 전부터 allopurinol 100 mg을 하루 1회 복용 중이었다.

과거력: 15년 전 고혈압, 당뇨병을 진단받고 복용 중이었으며, 1년 전 심방세동이 진단되어 warfarin을 지속적으로 복용 중이었다. 내원 1달 전 발열이 동반되어 내원한 타 병원에서 츠즈가무시병 의심하여 azithromycin을 5일 사용하였던 적이 있었다. 알레르기비염이나 천식을 시사하는 증상은 없었으며 이를 진단받은 적은 없었다. 그 외 약물 또는 식품알레르기 질환의 과거력은 없었다.

가족력: 없음

직업: 농사

사회력: 흡연과 음주는 하지 않았다.

신체검사 소견: 내원 시 활력징후는 혈압 110/60 mmHg, 체온 38.2°C, 맥박 수 분당 65회, 호흡 수 분당 20회였으며 의식상태는 명료하였다. 피부 진찰에서 몸통의 반구진발진을 보였으며(Fig. 1A), 양 하지의 발진이 함께 관찰되었다. 두경부 진찰에서 입이나 눈의 점막 침범 소견은 보이지 않았으며(Fig 1B), 외음부나 항문의 점막 침범도 관찰되지 않았다. 그 외 흉부 청진이나 복부 검사에서 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 혈액검사에서 백혈구 14,100/ μ L, 호산구 분율 8.4% (1,120/ μ L)였고, 말초혈액도말검사에서 비정형 림프구가 2% 관찰되었다. 아스파르테이트 아미노전이효소 91 IU/L (참고치, 10-37 IU/L), 알라닌 아미노전이효소 81 IU/L (참고치, 10-37 IU/L), 혈중요소질소 29.2 mg/dL (참고치, 8-23 mg/dL) 및 크레아티닌은 1.78 mg/dL (참고치, 0.5-1.3 mg/dL)로 상승된 소견 보였다. 흉부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)에서는 다수의 크기가 작은 림프절병증이 종격동 및 쇄골상부에서 관찰되었으며 복부 CT에서는 특이 소견은 관찰되지 않았다. 피부발진 부위에서 시행한 조직 검사에서는 혈관주위의 호산구 침윤이 관찰되었다. 바이러스 표지자 검사에서 HHV-6 polymerase chain reaction (PCR), EBNA-IgM, EBV EA-DR IgM, EBV VCA IgM, CMV IgM는 모두 음성이었고, CMV IgG는 77.2 AU/mL (양성 \geq 6.0 AU/mL)이었다.



Fig. 1. Skin manifestation at first visit with fever and skin rash. (A) Maculopapular rash on trunk. (B, C) Undamaged lip and oral mucosa.



Fig. 2. Skin findings at revisit after discharge. (A) Skin rash and blister lesion of trunk. (B) Lip mucosal involvement. (C) Eye mucosal involvement. (D) Nikolsky's sign on trunk.

치료 및 경과: 환자는 특징적인 피부의 반구진발진을 보였으며, 발열, 림프절병증, 비정형 림프구의 존재, 간기능 및 신기능 장애가 관찰되어 DRESS 증후군을 의심하였다. DRESS 증후군의 진단 기준으로 사용 되는 Bouquet 기준 세가지 항목을 모두 만족하였으며⁷ RegiSCAR 점수는 5점으로 상당히 확실함(probable)으로 판단되었다.⁸ DRESS 증후군의 원인 약제로는 약물 투여 시점과 증상 발생 시점을 고려하여 allopurinol을 의심하였고, 인과성은 WHO-UMC (World Health Organization-Uppsala Monitoring Center) 기준으로 “상당히 관련이 있음(probable)”으로 평가하였다.

원인 약제로 가능성이 높은 allopurinol의 중단이 이루어졌으며 동시에 전신스테로이드 methylprednisolone 40 mg/day 투여를 시작하였다. 스테로이드 투여 후 피부발진은 점차 호전되었다. 발열과 호산구 수치는 스테로이드 사용 2일째 정상화되었고 간효소 수치와 신기능 수치는 스테로이드 사용 7일째 정상화되었다(아스파르테이트 아미노전이효소 32 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 32 IU/L, 혈중 요소질소 21.0 mg/dL 및 크레아티닌은 0.9 mg/dL). 스테로이드는 methylprednisolone 40 mg/day로 10일 사용 후 경구 prednisolone 30 mg/day로 감량을 진행하여 8일 사용하였으나, 피부발진의 악화를 보여 methylprednisolone 40 mg/day로 다시 증량하였다. 4일 사용한 이후 환자는 호전을 보여 경구 prednisolone 35 mg/day로 바꾸어 유지하여 퇴원하였다.

그러나 퇴원 1주일 후부터, 피부발진의 악화 및 구강, 질 및 안구 분비물이 발생하여 그로부터 3일 후 본원 응급실에 재내원 하였다. DRESS 증후군의 원인 약물로 추정된 allopurinol은 지속적으로 중단한 상태였으며 퇴원 시 처방 받은 경구스테로이드를 복용하고

있었다. 발진의 양상은 이전과 달리 짙은 색의 홍반으로 나타났으며 (Fig. 2A), 구강 점막의 출혈이 동반되어 검붉게 보였으며 심한 구강 통증을 호소하였다(Fig. 2B). 양안의 주변으로 염증성 병변이 관찰되었고 화농성 분비물을 동반한 결막염이 관찰되었다(Fig. 2C). 이러한 피부병변은 내원 2일 후부터 서로 문침 현상을 보이며 Nikolsky 징후 양상을 보였다(Fig. 2D). 이후 수포와 피부 박리가 진행되었으며 침범된 체표면적이 50.5%였다. 바이러스 표지자 검사상 CMV IgG >250.0 AU/mL (양성 ≥ 6.0 AU/mL), CMV IgM 1.07 S/CO (양성 ≥ 1.0 S/CO)로 양성하였고, 혈중 CMV PCR은 6,690 copies/mL이었다.

이 환자에서 두 번째 입원 시 관찰된 피부병변 및 점막 침범은 기존의 DRESS 증후군의 악화보다는 TEN을 시사하였다. 그러나 TEN의 원인 약제로 의심할 수 있는 약제가 없었다. 혈청학적인 검사에서는 이전 입원과 다른 변화가 보여 CMV의 재활성화가 의심되었다. 피부병변 조직검사상 호산구 침윤은 보이지 않았으며 CMV 감염에 특징적인 핵내 봉입체 소견은 관찰되지 않았다. 피부 조직에서 추가적으로 시행한 CMV PCR도 음성을 보여 CMV 감염으로 인한 피부증상으로 판단하기 어려웠다. 따라서 드물지만 CMV 재활성으로 인한 TEN 발생으로 생각되었다. 환자는 DRESS 증후군의 치료로 유지하던 스테로이드를 감량하면서 ganciclovir를 사용하였다. 그러나 점막 및 피부병변이 잘 호전되지 않아 면역글로불린을 0.6 g/kg/day를 4일간 정맥으로 주사하였다. 그리고 피부 손상에 대해 수분, 전해질 등 교정과 국소적인 피부병변에 대한 치료를 병행하였다. 병변 발생 약 3주 뒤, 점막침범 및 피부병변 호전 추세 보여 퇴원하였다.

고 찰

DRESS 증후군은 다장기 침범을 특징으로 하는 지연형 약물과 민반응으로 약물 투여 후 피부 발진과 더불어 혈액학적 이상 소견(호산구 증가 혹은 비정형 림프구 존재), 림프절병증 및 간염, 신염, 폐렴 등의 타 장기 침범 소견을 보이는 것이 특징이다.¹ DRESS 증후군은 호산구염증과 관련이 있으며 장기의 침범이 주된 문제이므로 원인 약물 중단 외에도 전신 스테로이드 사용이 중요하며, 전신 스테로이드 치료에 좋은 효과를 보인다.¹

SJS와 TEN은 DRESS 증후군과 다른 중증피부유해반응으로 점막침범과 피부박리가 주요한 특징이며 약물 특이 CD8+ 림프구가 발생에 있어 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁹ 따라서 DRESS 증후군과 달리 전신 스테로이드의 효과에 대해서는 논란이 있으며 대증 치료가 중심이 된다.¹⁰ 전신 스테로이드의 사용에도 반응을 보이지 않는 환자의 경우 정맥 면역글로불린을 사용하는 경우가 있다.¹¹

증례의 환자는 퇴원 후 10일 만에 피부발진의 악화로 재내원하였을 때 처음에는 기존에 진단한 DRESS 증후군의 악화를 고려하였다. 보통 약물발진은 원인 약물을 중단하면 호전되는 경과를 보이나, DRESS 증후군의 경우는 중단하더라도 악화되거나 치료 도중에도 호전과 악화를 반복하는 경과를 보이기도 하기 때문이다.¹ 이에 대해서는 아직까지 기전이 명확히 밝혀지지는 않았으나 DRESS 증후군의 경우 약물에 의한 면역반응이 바이러스의 재활성화를 촉진시키면서 약물 중단 후에도 지속적인 반응을 보인다는 주장도 있다.¹² 하지만 이 환자에서는 두 번째 내원 시 피부병변이 기존의 전형적인 약물 발진인 반구진발진에서 색이 짙은 홍반으로 양상이 달라졌으며 구강, 안구, 질 및 항문 등 동시 다발적인 점막 침범을 보이고, 심한 구강 통증을 호소하는 등 새로운 점막 병변이 발생하였다. 또한 피부병변이 시간이 지나면서 융합되며 광범위한 피부박리의 양상을 보여 새롭게 TEN이 발생한 것으로 볼 수 있었다.

TEN은 약물에 의해 대부분 발생하나 그 외 바이러스 감염과 같은 여러 가지 감염에 대해서도 유발되는 것으로 알려져 있다.¹³ 이 증례의 경우 DRESS 증후군으로 치료하면서 새로운 약물이 추가되지 않았으며, DRESS 증후군의 원인으로 생각하는 allopurinol을 중단한 상태로, TEN의 원인으로 약물 가능성은 없었다. 따라서 TEN 발생의 원인으로 다른 가능성에 대한 검사를 시행하였고 바이러스 표지자 검사에서 CMV 재활성화의 증거가 관찰되었다.

CMV는 한번 감염이 되면 평생 동안 잠복 상태로 존재하게 된다.¹⁴ 보통 면역기능이 정상인 경우에는 증상은 없으나 장기이식자나 human immunodeficiency virus 감염 환자와 같이 면역기능이 떨어진 경우에는 잠복해 있던 CMV가 재활성화되거나 새로운 감염이 발생할 수 있다.¹⁴ 또한 전신스테로이드의 사용과 동반된 CMV 관련 감염의 예가 보고되어 있으며¹⁵ 전신스테로이드의 사용

은 다양한 면역억제 반응을 보일 수 있어, 이로 인해 바이러스 감염에 대한 감수성이 크게 증가함이 알려져 있다.¹⁶

CMV 감염이 가장 흔한 장기는 위장관계이며, 설사, 복통, 혈변, 고열 등이 흔하게 나타나며 대부분의 환자들이 자연적으로 치료되나, 드물게 장천공, 장협착 등의 합병증이 나타나기도 한다.¹⁷ 또한 CMV 망막염이나 폐렴이 발생할 수 있으며 피부감염도 발생할 수 있다.^{17,18}

증례의 경우, CMV 감염 자체에 의한 피부감염으로 판단하기에는 피부조직검사에서 특징적인 핵내 봉입체 및 조직에서 CMV PCR이 음성이 나오는 등 객관적인 증거가 부족하였다. 그리고 임상적으로 피부박리의 진행 및 다수의 점막 침범 등 피부병변도 CMV 감염 자체에 의한 병변보다는 TEN에 합당한 양상을 보여, CMV 감염에 의해 면역학적으로 발생한 TEN으로 생각하였다. CMV 감염이 면역이 억제된 환자에서 빈번하게 발생하는데, DRESS 증후군에서 사용하였던 전신스테로이드에 의해 면역기능이 억제되었을 가능성이 있다. DRESS 증후군 이전의 CMV 혈액학적 검사와 TEN 발생 이후 CMV 혈액학적 검사의 변화는 CMV 재활성화를 시사한다.

CMV 감염에서 항바이러스의 치료는 면역기능이 정상일 때는 그 유용성이 명확하지 않으나¹⁹ 증례는 면역기능의 저하로 인한 CMV 재활성화를 의심하여 항바이러스제를 투여하였다. 그러나 피부병변의 광범위한 박리가 진행되어 CMV의 치료²⁰ 및 TEN의 보조적 요법으로¹¹ 정맥면역글로불린을 투여하였고, 환자는 피부병변의 호전을 보였다.

저자들은 allopurinol에 의해 발생한 DRESS 증후군에 대해 전신스테로이드 치료를 하던 중, TEN이 발생한 환자를 경험하였다. TEN의 원인으로 전신스테로이드 사용으로 인한 면역기능저하로 인한 CMV 재활성화를 생각해 볼 수 있으며, 혈액 및 피부조직검사를 시행하여 CMV 감염으로 인한 피부 증상보다는 CMV 재활성화로 인한 TEN 증례로 진단하였다. 또한 이에 대해 항바이러스제와 정맥면역글로불린을 투여하여 호전된 증례를 경험하여, 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-97.
2. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-80.
3. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:26.
4. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Crit Care Med* 2011;39:1521-32.

5. Khalaf D, Toema B, Dabbour N, Jehani F. Toxic epidermal necrolysis associated with severe cytomegalovirus infection in a patient on regular hemodialysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011004.
6. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuchi K, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001;144:1231-4.
7. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-7.
8. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
9. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am* 2010;94:645-64, xv.
10. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg* 2014;33:10-6.
11. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:187.e1-16; quiz 203-4.
12. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy* 2014;69:798-805.
13. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36; quiz 436-8, 456.
14. Hodson EM, Craig JC, Strippoli GF, Webster AC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(2):CD003774.
15. Soriano A, Smerieri N, Bonilauri S, De Marco L, Cavazza A, Salvarani C. Colonic perforation due to severe cytomegalovirus disease in granulomatosis with polyangiitis after immunosuppression. *Clin Rheumatol* 2018; 37:1427-32.
16. Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy* 1989;62:375-91.
17. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J Infect Dis* 1986;153:478-88.
18. Choi HJ, Oh SH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. A case of cutaneous cytomegalovirus infection in a renal transplant patient. *Korean J Dermatol* 2005;43:999-1002.
19. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 2005;127:233-41.
20. Alexander BT, Hladnik LM, Augustin KM, Casabar E, McKinnon PS, Reichley RM, et al. Use of cytomegalovirus intravenous immune globulin for the adjunctive treatment of cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pharmacotherapy* 2010;30:554-61.