

류마티스 관절염 환자에서 hydroxychloroquine에 의한 급성 전신성 발진성 농포증 증례 1예

임혜진¹, 정지혜¹, 김민정¹, 김정민¹, 강혜란¹, 송윤경¹, 허진욱^{1,2}, 김상훈^{1,2}, 김은경³

¹을지병원 내과, 을지대학교 의과대학 ²내과학교실, ³병리학교실

Acute generalized exanthematous pustulosis due to hydroxychloroquine in a rheumatoid arthritis patient

Hye Jin Lim¹, Ji Hye Jung¹, Min Jeoung Kim¹, Jeoung Min Kim¹, Hye Ran Kang¹, Yoon Kyung Song¹, Jin Wuk Hur^{1,2}, Sang-Hoon Kim^{1,2}, Eun Kyung Kim³

¹Department of Internal Medicine, Eulji General Hospital, Seoul; Departments of ²Internal Medicine and ³Pathology, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is characterized by acute nonfollicular sterile pustules on a background of edematous erythema. Hydroxychloroquine (HCQ), an antimalarial drug, widely used to treat rheumatic and dermatologic diseases. HCQ has been reported to be an uncommon cause of AGEP. We report a 60-year-old woman with rheumatoid arthritis requiring the use of HCQ presented fever and erythematous eruption on the trunk with sterile pustules. Leukocytosis and elevated erythrocyte sedimentation rate noted on laboratory examination. On the histopathological examination of the skin biopsy specimen showed neutrophilic infiltration and scattered eosinophils. The lesions were resolved with removal of HCQ. The clinical course was consistent with the diagnosis of AGEP associated with HCQ. We reported a case of typical AGEP associated with HCQ in a patient with Rheumatoid arthritis. The patient presented resolution from cutaneous lesions with withdrawal of culprit drug, without the need of systemic steroid. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:176-178)

Keywords: Acute generalized exanthematous pustulosis, Hydroxychloroquine, Rheumatoid arthritis

서론

급성 전신성 발진성 농포증(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP)은 비교적 드문 질병으로, 건선의 과거력이 없는 환자에서 발열, 백혈구 증가를 동반하여 급격하게 발생한 후 약 2 주 내에 소실되는 경과를 보이며 가장 흔히 밝혀진 원인은 항생제와 같은 약물이고, 바이러스 감염, 수은 중독, 옷담 섭취 등도 원인으로 밝혀져 있다.¹⁾ 병리조직학적으로는 표피 내 또는 각질하 농포, 진피부종, 혈관염, 혈관주위 호산구 침윤, 각질 세포의 국소괴사를 보이는 특징이 있다.²⁾

Hydroxychloroquine (HCQ)은 본래 말라리아 치료제로 개발된 약으로, 작용기전은 명확하게 밝혀져 있지 않으나 항염증 작용과 면역억제 작용이 있어 여러 자가면역질환 치료에 널리 사용되고 있

다.³⁾ 국내에서 HCQ에 의한 AGEP는 두 차례 보고되었다.^{3,4)} 하나는 피부근염 및 다발성관절통 치료를 위해³⁾ 다른 하나는 전신성 홍반성 루프스 의증으로 HCQ 사용 후 AGEP가 발생한 경우이다.⁴⁾ 저자들은 류마티스 관절염 치료를 위해 HCQ를 사용하고 발생한 급성 전신성 발진성 농포증을 조직학적 소견 및 임상 경과로 진단한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 60세 여자

주소: 전신에 발생한 다수의 홍반성 부종과 작은 농포성 피부병변
과거력: 특이 사항 없었으며, 알레르기 병력 및 다른 약물 복용력 없었다.

Correspondence to: Sang-Hoon Kim
Department of Internal Medicine, Eulji General Hospital, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea
Tel: +82-2-970-8365, Fax: +82-2-970-8621, E-mail: ksh1134@eulji.ac.kr
Received: March 11, 2013 Revised: May 14, 2013 Accepted: May 18, 2013

© 2013 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

현병력: 환자는 4주 전 류마티스 관절염 진단 후 본원 류마티스 내과에서 HCQ (Haloxin) 200 mg과 methylprednisolone 4 mg을 처방 받아 복용하였으며, 약 복용한지 3주 째에 발열과 함께 상지부터 시작한 홍반성 부종이 전신에 걸쳐 발생하였다. 개인 피부과에서 두드러기를 진단받고 항히스타민제(chlorpheniramine maleate 2 mg)를 처방받아 4일간 복용하였으나, 이 후 다형홍반양 병변과 작은 농포들이 형성되어 본원에 내원하였다. 시간이 경과할수록 병변은 체간 및 사지 근위부에서 전신으로 퍼져나갔고, 표적 모양의 반이 서로 융합하는 양상을 보이기도 했다.

가족력: 특이 사항 없었다.

신체검사: 혈압 및 맥박은 정상이었으며 38.9°C의 발열이 동반된 것 외에 청진상 폐음 및 심음은 정상이었으며 복부신체검사도 정상이었고 신경학적 검사에서도 뇌막자극증상은 없었으며 그 외 사지나 체간의 피부 소견 외에는 특이 소견 보이지 않았다.



Fig. 1. Skin lesions of the patient with numerous erythematous small pustules on the whole body.

피부 소견: 부종성 홍반성 반 위에 1-2 mm 크기의 다수의 작은 농포가 군집을 이루면서 몸통을 중심으로 양 팔과 다리를 포함한 전신에 관찰되었다(Fig. 1).

검사실 소견: 일반 혈액검사에서 백혈구 수는 20,410/ μ L, 그 중 호중구는 77.3%로 증가되어 있었다. 적혈구 침강속도는 77 mm/hr, C 반응단백은 1.84 mg/dL로 증가되었으며 신기능, 간기능검사 및 요검사는 정상이었고 세균배양검사도 음성이었다. 가슴방사선검사도 정상 소견을 보였다.

병리조직학적 소견: 체간의 농포성 병변에서 시행한 병리조직검 사상 표피에서는 각질층 하부 농포와 해면화 소견이, 진피에서는 부종과 혈관 주위 염증 세포의 침윤 소견이 관찰되었으며, 주로 림프조직구, 호중구 및 호산구로 구성되어 있었다(Fig. 2).

치료 및 경과: 이상의 임상적 양상 및 조직학적 소견으로 HCQ에 의한 급성 전신성 발진성 농포증을 의심하여 약제를 중단하고 dexamethasone 5 mg과 항히스타민제(hydroxyzine HCl 8 mg, azelastine HCl 1 mg, levocetirizine HCl 5 mg)를 투여하였다. 이후 3일간 dexamethasone을 사용하다 methylprednisolone 24 mg으로 변경하고 항히스타민제를 유지한 채 퇴원하였다. 1주일 후부터 병변부 표피 탈락을 보이면서 피부병변이 호전되기 시작하여, 치료 3주 뒤 과색소 침착을 남기고 병변이 소실되었으며 스테로이드와 항히스타민제는 중단하였다. 그 후 2개월의 추적 관찰 기간 동안 재발 소견은 보이지 않았다.

고 찰

급성 전신성 발진성 농포증은 드문 질환으로 알려져 있다. 1991년 Roujeau 등²⁾은 63명의 AGEP 환자를 분석하여 질환의 임상적, 조직학적 특징으로 5가지 진단 기준을 제시하였다. 첫째, 광범위한

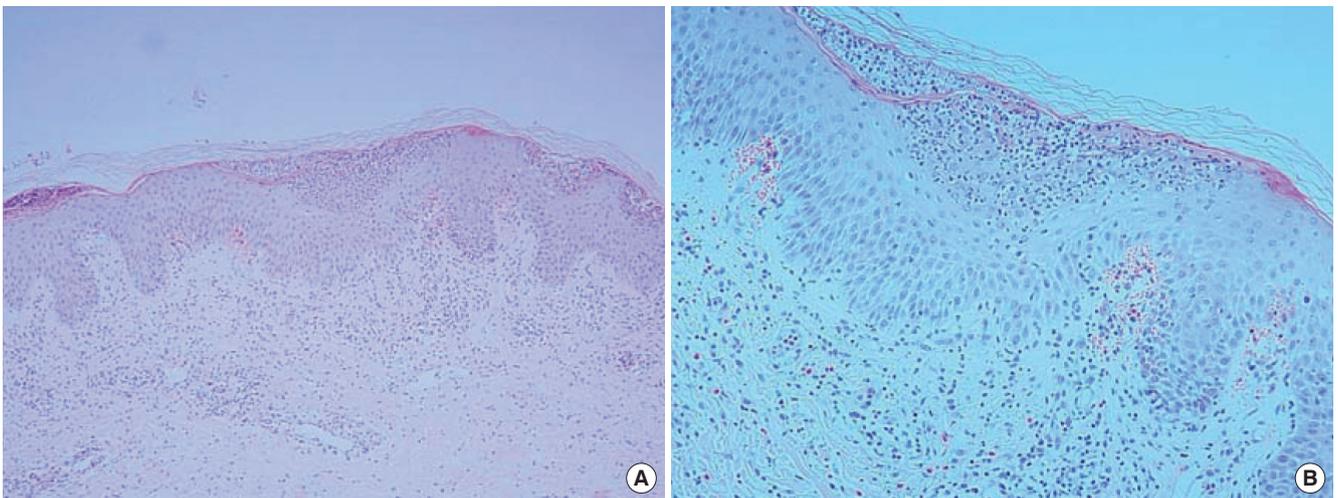


Fig. 2. Histologic examination of a skin biopsy of an erythematous lesion on the trunk, showing multiple neutrophilic pustules and hyperkeratosis in the epidermis and diffuse infiltration of neutrophils and scattered eosinophils in the epidermis and dermis (H&E: A, \times 100; B, \times 200).

부종성 홍반 위에 다수의 작은 비모낭성 농포들이 산재하고 과녁 모양이나 자반증의 병변을 동반할 수 있으며, 둘째, 조직학적으로 표피 내 또는 각질하 농포와 함께 진피부종, 혈관염, 혈관주위의 호산구 침윤, 각질 세포의 국소 괴사 중 한가지 이상과 동반되고, 셋째, 38°C 이상의 발열과, 넷째, 호중구 수의 증가, 다섯째, 급격한 발병과 15일 내 농포가 소실되어 빠른 회복을 보인다. 본 증례에서는 위의 5가지 소견이 모두 확인되어 AGEP 라고 진단을 내릴 수 있었다.

약물이 AGEP의 가장 흔한 원인으로 약 90% 정도로 가장 많은 비중을 차지하며 베타-락탐 항생제, 마크로라이드 등의 항생제 외에도 옫, 한약제 등 다양한 약물이 원인이 될 수 있다.¹⁾ 드물게 약물 외에 바이러스 감염이나 수은 접촉 등에 의해 발생한 경우도 보고되고 있다.^{5,6)} AGEP의 유발기전은 아직 명확하게 알려져 있지 않지만 기저막과 진피 혈관 내에 면역복합체, C3의 침착을 보이므로 3형 및 4형 면역반응이 관여하고, interleukin-1 또는 interleukin-8과 같은 호중구의 화학주성물질이 농포를 형성한다고 설명하고 있는 문헌도 있다.⁵⁾ 임상학적, 조직학적 감별이 어려워 전신성 농포성 건선, 각질하 농포성 피부증, 다형 홍반, 포진상 농가진 등을 감별해야 한다. 가장 중요한 감별 질환으로는 전신성 농포성 건선으로, 전신적으로 농포성 발진을 보이는 임상 소견과 각질하 호중구성 농포의 조직학적인 소견은 유사하나 AGEP는 대개 건선의 과거력이 없고 항생제나 진통제 등의 뚜렷한 약물 복용력을 보이는 경우가 많으며, 급격한 발병과 빠른 호전을 보이고, 조직검사상 농포 이외의 건선의 특징적인 소견이 없는 점으로 감별할 수 있다.⁷⁾

HCQ는 본래 말라리아 치료제이나, 면역억제작용과 항염증작용으로 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스 등 자가면역질환치료에 널리 사용되고 있다. 부작용으로 때때로 피부발진이 생길 수 있으며 두드러기, 피부와 점막에서의 색소 변화, 머리카락 탈색 등의 가벼운 피부 증상이 주로 나타날 수 있으나, Stevens-Johnson syndrome이나 TEN 등의 중한 피부병변이 나타나기도 하며, 이로 인하여 약 3%에서 HCQ를 중단한다고 보고되고 있다.⁸⁾

본 증례는 류마티스 관절염으로 HCQ를 복용하던 중 투약 3주 후부터 급성 전신성 발진성 농포증이 발생하였으며 약물 중단 후 피부병변 및 발열은 호전되었다. 이후 원인 약제를 확인하기 위해 유발검사를 제안하였으나 환자의 거부로 시행하지 못하였다. 비록

유발검사는 시행하지 못하였으나 병리조직학적 결과가 AGEP에 적합하고 원인 약물로 생각한 HCQ의 중단 후 증상이 빠르게 호전된 임상 경과를 고려할 때 HCQ를 원인으로 판단하였다. 환자가 함께 복용한 methylprednisolone도 AGEP의 원인으로 고려할 수 있으나 피부 증상 조절 목적으로 methylprednisolone을 다시 사용한 경우에도 증상이 재발하지 않아서 가능성을 배제할 수 있었다. 결론적으로 본 증례는 류마티스 관절염 환자에서 HCQ에 의해 발생한 AGEP로 전형적인 AGEP의 임상 양상 및 경과를 보이고 의심 약제의 제거 및 다른 원인의 배제로 유발시험 없이 진단할 수 있었다.

류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스, 말라리아 등의 치료에 HCQ를 사용하는 경우 농포성 발진 등의 피부병변이 나타나면 HCQ에 의한 AGEP의 가능성을 고려하는 것이 필요하다.

REFERENCES

- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavnick JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-96.
- Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-8.
- Park JJ, Yun SJ, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. A case of hydroxychloroquine induced acute generalized exanthematous pustulosis confirmed by accidental oral provocation. *Ann Dermatol* 2010;22:102-5.
- Choi JH, Sim HS, Jung Y, Lee SK. A case of acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine. *Korean J Dermatol* 2008;46:138-40.
- Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest* 2001;107:1433-41.
- Choi MJ, Kim HS, Park HJ, Park CJ, Lee JD, Lee JY, et al. Clinicopathologic manifestations of 36 korean patients with acute generalized exanthematous pustulosis: a case series and review of the literature. *Ann Dermatol* 2010;22:163-9.
- Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123-9.
- Paradisi A, Bugatti L, Sisto T, Filosa G, Amerio PL, Capizzi R. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by hydroxychloroquine: three cases and a review of the literature. *Clin Ther* 2008;30:930-40.