

Degos병이 합병된 전신홍반루푸스 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실

이정화 · 류희정 · 박영배 · 최병용 · 이은영 · 이윤종 · 이은봉 · 송영욱

= Abstract =

A Case of Systemic Lupus Erythematosus with Degos' Disease

Jung Hwa Lee, M.D., Hee Jung Ryu, M.D., Young Bae Park, M.D.,
Byoung Yong Choi, M.D., Eun Young Lee, M.D., Yun Jong Lee, M.D.,
Eun Bong Lee, M.D., Yeong Wook Song, M.D.

*Department of Internal Medicine, Seoul National University
College of Medicine, Seoul, Korea*

Degos' disease, malignant atrophic papulosis, is a rare disease characterized by a pathognomonic appearance of porcelain-white, atrophic papules with peripheral erythema and multiple occlusive thrombotic vascular pathology. It sometimes involves internal viscera such as the gastrointestinal tract, the central nervous system and kidney which may bring to death. Although several reports showed the associations between Degos' disease and antiphospholipid antibody or systemic lupus erythematosus, its pathogenetic significance remains elusive. The previous 4 Korean cases of Degos's disease involved only skin and/or the gastrointestinal tract. We report a case of systemic lupus erythematosus with Degos' disease involving skin, kidney and small intestine.

Key Words: Malignant atrophic papulosis, Degos' disease, Systemic lupus erythematosus, Antiphospholipid antibody

< 접수일 : 2007년 3월 13일, 심사통과일 : 2007년 5월 25일 >

※통신저자 : 송 영 욱

서울특별시 종로구 연건동 28

서울대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02) 2072-2234, Fax : 02) 762-9662, E-mail : ysong@snu.ac.kr

서 론

악성 위축성 구진증(malignant atrophic papulosis)으로도 불리는 Degos병은 피부에 위축된 구진의 중심부에 특징적인 백자기색의 미란성 병변이 출현하고 대부분 소화기장관의 괴열이나 드물게 중추신경계 등의 전신장기 침범으로 결국 사망을 초래하는 매우 드문 질환으로 아직 원인은 밝혀지지 않았다 (1). 병리학적 특징으로는 진행되는 혈전성, 폐쇄성 혈관병증이나 대부분의 Degos병 환자들에서는 항인지질항체가 검출되지 않는 것으로 알려져 있고 혈관염의 소견이 나타나지 않는다 (2,3). 소화기장관이나 중추신경계 이외에도 심장막, 심근, 흉막, 폐, 눈, 구강 점막, 신장, 방광, 간, 췌장 등도 드물게 침범한다 (2).

국내에서는 1981년에 피부와 위장관을 침범한 후 사망한 1예가 처음 보고 된 이후로 (4) 피부만 침범한 2예 (5,6), 피부와 위장관을 침범한 1예가 보고 되었으나 (7) 신장을 침범하거나 다른 결체조직 질환에 동반된 증례는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 피부,

신장, 소장을 침범한 Degos병이 합병된 전신홍반루푸스 환자 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 59세 여자

주 소: 전신에 발생한 발진과 다발성 관절통

현병력: 2년 전부터 전신에 발진이 생긴 후 호전과 악화가 지속되어 피부과에 내원하였다. Degos병으로 진단하고 aspirin과 dypiridamole을 투여하면서 피부 소견은 다소 호전을 보였으나 2개월 뒤부터 양쪽 어깨, 손목, 손허리손가락관절, 근위손가락사이관절, 무릎, 발목, 발허리발가락관절의 다발성 관절통이 있어 류마티스내과에 의뢰되었다.

과거력 및 사회력: 5년 전에 당뇨를 진단받고 약물치료 중이며, 9개월 전에 장천공으로 타병원에서 수술하였다.

가족력: 특이사항은 없었다.

신체 검진 소견: 피부과 방문 당시 0.5~2 mm 크기의 홍반성 구진이 안면부, 체간, 사지 등의 전신에 있었고(그림 1A), 일부 구진들은 중앙부가 함몰되어



Fig. 1. Photographs of skin lesion. Multiple discrete papules are seen on both legs (A) and papules have white atrophic center with thin erythematous rim (B).

있었으며 백자기색의 가피가 덮여 있어 전형적인 Degos병의 육안 소견을 보였다(그림 1B). 환자는 조 조 강직감이 2시간 동안 지속되었으며 이학적 검사에서 양쪽 손목, 양쪽 손허리손가락관절과 왼쪽 발허리발가락관절에 종창과 압통이 있었고, 양쪽 근위손가락사이관절, 양쪽 발목과 오른쪽 발허리발가락관절에는 압통만이 관찰되었다. 수축기 혈압 120 mmHg, 이완기 혈압 75 mmHg으로 고혈압은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 3,630/mm³ (호중구 62.8%, 림프구 26.4%, 단핵구 7.2%, 호산구 2.8%), 혈색소 9.1 g/dL (적혈구 평균 용적 86.4 fL, 적혈구 평균 혈색소 농도 32.8 g/dL), 혈소판 221,000/mm³, 적혈구 침강속도 59 mm/hr, 프로트롬빈시간 1.06 INR (international normalized ratio, 정상 0.8~1.2 INR), 활성화 부분트롬보플라스틴시간 58.6초, 섬유소원 618 mg/dL, 세망세포 0.65%, 혈청 철 67 µg/dL, 혈청 ferritin 278.7 ng/mL, 총철결합능 220 µg/dL였고, Coombs 시험, LDH (lactate dehydrogenase), haptoglobin, 혈장 혈색소, 단백질 C, 단백질 S는 정상 수치거나 음성이었다. 항핵항체는 1 : 40 역가에서 약양성, 루푸스 항응고인자 양성, VDRL (venereal disease research laboratory) 위양성, 항카디오리핀 항체 IgG 및 IgM 음성, 류마티스인자 음성, 항Sm 항체 음성, 항호중구세포질항체 음성, 항dsDNA 항체 및 C3, C4는 정상이었었고, 혈중 요소 질소 26 mg/dL, 혈청 크레아티닌 2.3 mg/dL이었다. 소변검사에서 요

단백 1+, 적혈구 >100/HPF (high power field), 백혈구 1-4/HPF, 이형적혈구 15%, 24시간 소변 단백 551 mg/일, 크레아티닌 청소율 16 mL/min이었다. 신장 조직검사를 위하여 입원한 당시 백혈구 4,940/mm³ (호중구 78%, 림프구 12.4%, 단핵구 8%, 호산구 1.6%), 혈색소 7.9 g/dL, 혈소판 170,000/mm³으로 림프구 감소증이 지속적으로 관찰되었다.

방사선 소견: 관절의 단순 방사선 검사에서 이상 소견은 관찰되지 않았고, 골스캔도 정상이었다. 신장 초음파 검사에서는 신장 피질의 에코가 증가되어 있었으나 신장의 크기가 각각 우측 12.1 cm, 좌측 10.8 cm으로 만성신부전에 해당하지 않았다.

병리학적 소견: 위축된 구진의 조직 검사에서 진피의 섬유화 소견과 혈관주위 림프구 침윤이 있었다(그림 2A). 신장 조직 생검의 광학 현미경 검사에서 세뇨관은 국소적 위축과 단핵구 침윤이 있었고 사구체 간질에 원섬유양 물질이 있어 혈전미세혈관병증(thrombotic microangiopathy)에 합당한 소견이었다(그림 2B). 면역 형광 염색에서는 관찰되는 면역복합체나 보체의 침착은 없었다.

치료 및 경과: 신부전은 Degos병이나 루푸스 항응고인자에 의한 소견으로 판단하고 항응고제를 투여하였으며 다발성 관절염, 림프구 감소증, 루푸스 항응고인자 양성 및 VDRL 위양성, 항핵항체 양성으로 전신홍반루푸스로 진단하였다. Acetaminophen과 tramadol의 증상적 치료와 함께 hydroxychloroquine과 pre-

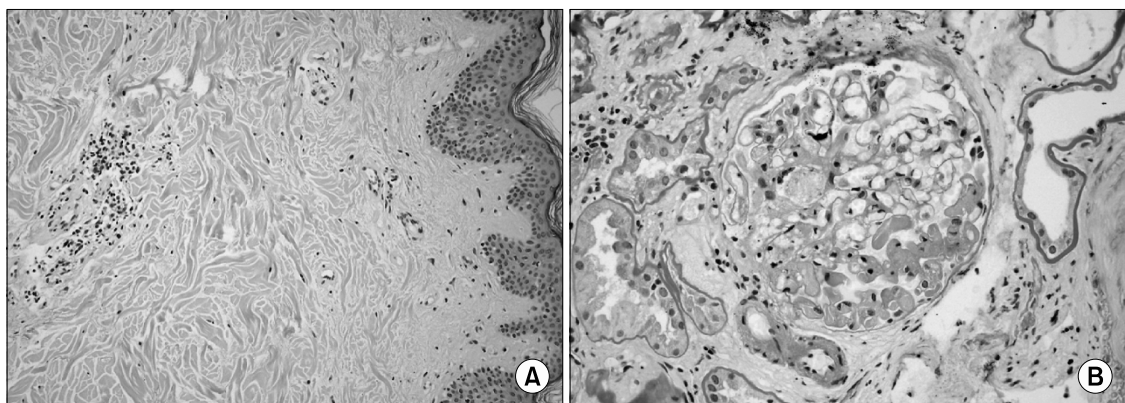


Fig. 2. Histopathology of skin lesion and kidney. Biopsy specimen from papule in the trunk shows focal dermal sclerosis and perivascular lymphocyte infiltration (A, H&E ×400). A glomerulus reveals fibrillar appearance of mesangium and tubules reveal focal atrophy with infiltration of mononuclear cells in kidney biopsy specimen (B, H&E ×400).

dnisolone 5 mg/일을 사용하기 시작하였고 다발성 관절통은 점차 호전을 보였다. 2개월 뒤 심한 좌측 하복부 통증이 발생하여 응급실로 내원하였고 좌측 신장주위 혈종이 동반된 복막염이 있어(그림 3) 응급 개복술을 시행하였다. 수술 소견은 피부에서 관찰되었던 모습과 유사한 0.2~0.5 cm 크기의 작은 궤양이 소장에 산발적으로 분포되어 있었으며 돌막창자 판막에서 상방 180 cm에 위치한 중간 빈창자에 0.3 cm 크기의 천공이 관찰되었다. 장 조직 검사에서 혈관주위 림프구 침윤과 혈관 내막의 증식으로 인한 소혈관 내강의 협착(그림 4A) 및 혈전 형성으로 인

한 소혈관 폐색이 있어(그림 4B) Degos병에 해당하였다. 수술후 환자는 수술창이 치유되지 않고 지속적으로 장피누공이 발생하면서 모든 항균제에 내성인 녹농균 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

Degos병은 1942년 Degos가 dermatite papulo-squameuse atrophiante라는 진단명으로 처음 보고하였는데 (8), 이후에 이 질환은 1941년 Köhlmeir가 multiple hautnekrosen bie thromboangiitis obliterans으로 보고하였던 증례와 같은 질환으로 알려졌다 (9). 또한 Degos병의 특징적인 피부 병변의 발생 이후 전신 장기 침범으로 사망하게 되는 치명적인 경과를 보여 1948년에 악성 위축성 구진증으로 새로이 명명되었으며 (1) 그 외에 몇 가지 다른 병명으로도 불리운다 (10).

피부 병변의 발생 이후 수주에서 수개월 혹은 수년 뒤에 전신 장기를 침범하며 (2,4,5) 대개 치명적인 경과를 보이지만, 4~15%에서는 특징적인 피부 병변만 나타나고 전신 장기를 침범하지 않으면서 오랜 생존기간을 보이는 양성의 경과를 보이기도 한다 (3). 상염색체 우성으로 유전하는 가족성 Degos병도 보고된 바 있으며 (2), 루푸스, 피부근염, 류마티스 관절염, 전신성 경화증과 같은 결체조직 질환에 동



Fig. 3. Abdominal CT shows the wall thickening of peritoneum and small bowel with fluid collection around the small bowel, suggesting peritonitis.

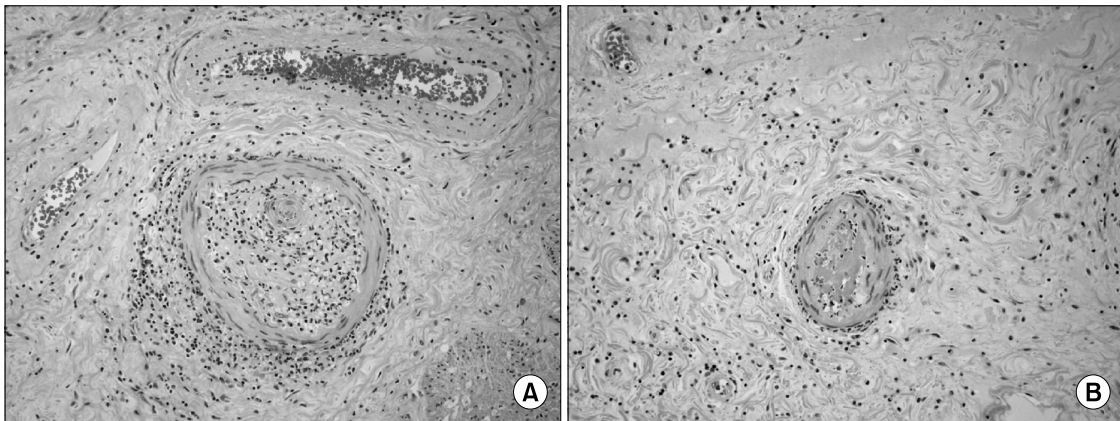


Fig. 4. Histopathology of small bowel. Small bowel biopsy specimen from segmental resection shows perivascular lymphocyte infiltration and narrowing of the lumen of small vessel by intimal proliferation (A, H&E $\times 400$). Occlusion of the lumen of small vessel by thrombus is seen in this section through small bowel biopsy (B, H&E $\times 400$).

반된 Degos병의 보고도 있어 Degos병의 몇 가지 변이형이 존재하는 것으로 생각된다 (2,3).

Degos병은 매우 드문 질환으로 처음 보고된 이후 2005년까지 전세계적으로 150개 미만의 증례가 보고되었다 (11). 1989년에 Magrinat 등은 111예의 환자들을 조사한 결과 남녀의 성비는 1.3 : 1이고 진단시 연령은 3주의 영아에서부터 67세까지이며 62%의 사망률을 가지는데, 사망한 환자의 60%는 2년 내에 사망하였고 사망의 가장 흔한 원인은 복막염이라고 하였다 (10).

이 질환은 임상적 및 병리학적 소견으로 진단하는데 (2,3,11), 그 원인에 대해 확실히 밝혀진 바가 없이 소혈관을 침범하는 폐쇄성 혈관병증으로 혈관 내피세포의 증식과 혈전으로 인해 혈관 내강이 막히고 결국 침범한 장기에서 허혈과 경색을 일으키게 된다 (2,3). 피부 병변은 초기에는 2~5 mm의 직경을 가진 황색 또는 연분홍색의 약간 융기된 구진으로 시작하여 점차 구진의 중심부가 함몰되어 백자기색조를 띠는 가피로 덮이고 변연은 미세한 모세혈관 확장과 함께 밝은 적색 혹은 보라색을 띠면서 특징적인 위축된 구진의 육안 소견을 나타낸다 (2,5). 피부 병변의 병리 소견은 비염증성 혈관내막의 혈전성 폐색으로 인한 경화를 동반하는 췌기형의 피부 괴사가 전형적인데, 이는 포피의 과각화를 동반하기도 하는 위축과 진피상부의 혈관내에 존재하는 혈전증 및 진피의 부종과 광범위한 무세포층으로 이루어진다 (6). 또한 진피내 혈관주위에서는 주로 림프구로 이루어진 세포들의 침윤도 관찰될 수 있으며 초기 병변에서는 진피내에서 점액 침착도 관찰될 수 있다 (5,6). 본 증례에서는 전형적인 구진의 육안 소견을 가졌으나 피부 병리 소견에서는 진피의 경화와 혈관주위 림프구 침윤만 관찰되고 진피의 괴사나 소혈관 혈전 및 점액 침착은 관찰되지 않아 전형적인 피부 병리 소견을 보이지 않았다. 그러나 9명의 Degos병 환자의 피부 조직 검체 27개의 병리 소견을 연구한 것에서, 전형적 소견인 췌기형의 괴사를 보인 검체는 27개중 3개 뿐이었고 진피나 피하 지방에서의 혈관에서 혈전이 발견된 검체는 2개 뿐이었으며 대부분의 일치하는 소견은 진피나 피하조방에 혈관염이 없으면서 림프구나 조직구의 침착이었다고 하여 혈관염은 없으면서 전형적인 피부 병리의 소견을 나타내지

않을 수도 있음을 알 수 있다 (12). 또한 본 증례는 신장 조직 검사에서 혈전증이 있고 장 조직 검사에서 폐쇄성 혈관병증이 있어 Degos병에 합당하였다.

Degos병의 원인과 기전에 대해 많은 연구가 있었지만 아직 확실히 밝혀진 바는 없다. 혈전성 폐색으로 인한 이차적인 혈관 손상의 원인으로 응고 장애, 혈관염, 일차성 혈관내피세포 질환 등이 가설로 제시되었으나 일관된 증거가 불충분하고 (2,6), 기타 바이러스 감염에 의한 설과 점액 침착에 의한 설도 있으나 가능성은 낮다 (2,4,5). 한편 일부에서는 Degos병이 특정한 질환이라기보다 자가 면역 질환과 연관된 증상의 독특한 한가지 양상이라는 주장도 있다 (2,3).

2000년까지, Degos병의 전형적인 피부 병변을 가지면서 교원혈관 질환 및 다른 질병과 연관된 예가 16예 보고되었다 (2). 1969년에 진행성 전신성 경화증에 동반된 1예가 처음 보고되었고, 이후 전신홍반루푸스 4예, 심재성 루푸스 환자 1예, 항카디오리핀 항체와 루푸스항응고인자 양성을 보인 환자 6예, 피부근염 1예, 류마티스관절염 1예, 크론병 1예, AIDS 환자 1예와 약제 유발 면역억제로 인한 만성 면역 결핍 환자 1예에서 동반된 Degos병이 보고되었다. 이후 2004년에 항핵항체 양성과 항인지질항체 양성으로 루푸스의 검사실 소견을 가진 2예와 피부근염에 동반된 1예가 보고되었다 (3). Ball 등은 Degos병이 전신홍반루푸스와 매우 유사한 질병의 한 유형이라고 주장하였는데, 그 이유로서 피부와 다양한 전신 장기를 침범하는 점 뿐만 아니라 두 질환의 피부 병리 소견의 구분이 불분명하다는 점을 제시하였다 (2).

본 증례는 다발성 관절염, 림프구 감소증, 루푸스 항응고인자 양성 및 VDRL 위양성, 항핵항체 양성으로 미국 류마티스 학회의 전신홍반루푸스 진단기준 중 4 항목을 만족하여 전신홍반루푸스로 진단할 수 있으며 전형적인 피부 병변과 피부, 소장 및 신장의 병리학적 소견으로 Degos병이 합병되었다고 판단할 수 있다.

또한 루푸스나 다른 결체조직 질환에서 혈전과 연관된 루푸스 항응고인자와 항카디오리핀 항체가 발견된 경우가 몇 예에서 보고되어 Degos병에도 항인지질 항체가 연관이 있어 보인다고 하였으나 다른 Degos병

에서 일관되게 발견된 것은 아니다 (2,3). 그러나 Ball 등은 보고된 Degos병의 50%는 1974년 이전에 보고되어 항인지질항체의 검사법이 개발되기 전이고 Harris 등에 의해 항인지질항체 증후군이란 용어가 처음 제안된 것도 1987년이므로 보고된 수 보다 더 많은 Degos병 환자에서 항인지질항체가 양성일 가능성이 높다고 주장하면서 전형적인 Degos병의 피부병변을 보이는 환자에서 루푸스나 다른 교원혈관 질환의 가능성과 항인지질항체의 존재 유무에 대해서 조사하여야 한다고 하였다 (2).

항인지질항체 증후군의 분류기준에 따라 (13) 12주 간격으로 2회 이상 측정하지 못하였지만 VDRL 위양성과 루푸스 항응고인자 양성의 소견이 있었고 병리조직에서 소혈관에서 혈전이 확인되어 이차성 항인지질항체 증후군의 동반 가능성을 배제할 수는 없다. 혈전성 기전으로 여러 장기의 소혈관이 폐색되면서 임상상이 나타나는 것은 파국성 항인지질항체 증후군에서도 관찰되지만 본 증례의 환자는 수년간에 걸쳐 발생한 임상 경과가 파국성 항인지질항체 증후군의 진단 기준에 해당하지 않았다 (14). 또한 항인지질항체증후군에서 나타나는 위장관 침범의 경우 창자간막동맥조영술에서 혈관 폐색이 관찰되어 중간 크기 이상의 혈관 폐색을 일으키고 혈관 중간막 및 바깥막의 증식 소견이 주된 조직학적 소견이나 (15), 본 증례의 소장침범은 소혈관을 침범하고 혈관 내피세포의 증식과 혈전형성이 있어 항인지질항체증후군보다 Degos병으로 인한 소견으로 판단된다.

Degos병의 효과적인 치료법은 없고 피부병변에 대해서는 aspirin과 dypiridamole의 병합요법이나 phenformin과 ethylestrenol의 병합요법으로 호전된 보고가 있으나 그 효과가 불확실하고 전신 장기 침범에 대해 스테로이드나 기타 다른 면역억제제의 효과는 입증된 바가 없다 (2,4,6,11).

요 약

Degos병은 전형적인 피부 소견을 가지고 전신 장기 침범으로 사망할 수 있는 매우 드문 질환으로 혈전 형성 및 내피세포 증식으로 인한 이차성 혈관 손상으로 침범 장기의 허혈과 경색을 일으키나 그 원

인은 아직 밝혀져 있지 않다. 혈관염이나 응고 장애로 인한 것은 아닌 것으로 추정되며, 전신홍반루푸스 등과 같은 교원성 질환과 연관된 예와 항인지질항체가 검출된 몇 예가 보고되었다. 국내에서는 피부 단독 혹은 위장관과 함께 침범한 증례 보고가 4예 있다. 저자들은 항인지질항체 양성, 다발성 관절통, 림프구 감소증, 항핵항체 양성으로 전신홍반루푸스로 진단된 환자에서 합병된 Degos병으로 피부, 신장, 소장을 침범한 후 사망한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Degos R, Delort J, Tricot R. Papulose atrophiant maligne (syndrome cutaneo-intestinal). Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hospitaux de Paris 1948;64:803.
- 2) Ball E, Newburger A, Ackerman AB. Degos' disease : a distinctive pattern of disease, chiefly of lupus erythematosus, and not a specific disease per se. Am J Dermatol 2003;25:308-20.
- 3) High WA, Aranda J, Patel SB, Cockerell CJ, Costner MI. Is Degos' disease a clinical and histological end point rather than a specific disease? J Am Acad Dermatol 2004;50:895-9.
- 4) 최규철, 황선옥, 김영표. 악성 위축성 구진증(Degos병)의 1증례. 대한피부과학회지 1981; 19: 547-51.
- 5) 김형주, 박희용, 박윤기. 악성 위축성 구진증(Degos병) 1예. 대한피부과학회지 1986; 24: 443-6.
- 6) 이성구, 임인석, 김철하, 이동근, 최응상, 유병훈 등. 악성 위축성 구진증(Degos병) 1례. 대한소아과학회지 1991; 34: 1724-9.
- 7) 성용기, 김선훈, 이유신. 악성 위축성 구진증(Degos병) 1예. 대한피부과학회지 1987; 25: 443-6.
- 8) Degos R, Delort J, Tricot R. Dermite papulosauameutse atrophiant. Bull Soc Fr Dermatol Syphilir 1942:148-50.
- 9) Köhlmeier W. Multiple hausthekrosen bei thromboangiitis obliterans. Arch Dermatol Syphilol 1941:181: 783-92.
- 10) Marginat G, Kerwin KS, Gabriel DA. The clinical manifestations of Degos syndrome. Arch Pathol Lab Med 1989;113:354-62.
- 11) Fernandez-Perez ER, Grabscheid E, Scheinfeld NS. A case of systemic malignant atrophic papulosis (Kohlmeier-Degos' disease). J Natl Med Assoc 2005;97:

- 421-5.
- 12) Su WP, Schroeter AL, Lee DA, Hsu T, Muller SA. Clinical and histologic findings in Degos' syndrome. (Malignant atrophic papulosis). *Cutis* 1985;35:131-8.
- 13) Miyakis S, Lockhin, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- 14) Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boff MC, Piette JC, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12:530-4.
- 15) Sanchez-Guerrero J, Reyes E, Alarcon-Segovia D. Primary antiphospholipid syndrome as a cause of intestinal infarction. *J Rheumatol* 1992;19:623-5.
-