

전신홍반루푸스에 동반된 항인지질항체 증후군 환자에서 괴저농피증 양상으로 발현된 족부 궤양

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 류마티스내과, 포천중문의과대학교 분당차병원 류마티스내과*

허기훈 · 곽승기 · 박윤정 · 최진정* · 조철수

= Abstract =

Cutaneous Leg Ulcer Mimicking Pyoderma Gangrenosum in Patient with Secondary Antiphospholipid Syndrome

Ki-Hoon Hur, Seung-Ki Kwok, Yoon-Jung Park,
Jin-Jung Choi*, Chul-Soo Cho

Division of Rheumatology, St. Mary's Hospital, School of Medicine, The Catholic University of Korea, Division of Rheumatology, CHA Hospital, College of Medicine, Pochon CHA University, Seoul, Korea*

Antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by vascular thrombosis in association with elevated titers of antiphospholipid antibodies. Leg ulcers are a considered to be a cutaneous manifestation of APS due to thrombosis of small to medium sized vessels. We report a case of necrotic non-healing, ankle ulcers mimicking pyoderma gangrenosum associated with APS in 50-year-old man. He had a past history of autoimmune thrombocytopenia and cerebral infarction. Laboratory findings showed a circulating lupus anticoagulant, positive anticardiolipin antibodies as well as anti-dsDNA and anti-Sm antibodies. Skin biopsy of ulcer lesions showed thrombotic vasculopathy of medium sized vessels with minimal leukocyte infiltration. Ulcers were successfully treated with surgical debridement and subsequent skin graft along with anticoagulation therapy.

Key Words: Cutaneous ulceration, Antiphospholipid syndrome, Pyoderma gangrenosum, Systemic lupus erythematosus

< 접수일 : 2008년 4월 16일, 심사통과일 : 2008년 4월 30일 >

※통신저자 : 조 철 수

서울시 영등포구 여의도동 62번지

가톨릭대학교 성모병원 류마티스내과

Tel : 02) 3779-1134, Fax : 02) 780-3132, E-mail : chocs@catholic.ac.kr

서 론

항인지질항체증후군(antiphospholipid syndrome, APS)은 혈액에서 항인지질항체(antiphospholipid antibody, aPL)가 존재하며, 임상적으로 혈관의 혈전 또는 반복적인 유산을 동반하는 질환이다 (1). 항인지질항체증후군과 연관된 피부소견은 그물울혈반(livedo reticularis), 말초괴저, 혈전정맥염, 말단청색증 및 혈관염 유사피부증이 보고되고 있으며 (2-5), 드물게 괴저농괴증 양상으로 발현하기도 한다 (6,7). 이들 병변은 단독으로 발견되기도 하며 다양한 피부소견이 동시다발적으로 나타나기도 하는데, 경우에 따라서는 APS의 초기증상으로 발현하기도 한다 (4,5). 저자들은 이차성 항인지질항체증후군과 연관된 발목부위 궤양으로 내원한 환자에서 항응고제와 궤양부위의 외과적 제거 및 피부이식 치료를 통하여 호전되었던 증례를 보고하는 바이다.

증 례

43세 남자가 3개월 전부터 안면부, 손, 발 및 몸통에 피부발진이 발생하여 피부과에서 피부근염 의증으로 간헐적으로 치료하였으나, 1개월 전부터 우 내측 복사뼈 위쪽에 조그마한 궤양이 발생하여 입원 치료를 받던 중 궤양이 점차 심해지는 양상을 보여 전과되었다. 환자는 약 11년 전 특발성 혈소판감소증으로 스테로이드 치료를 받았으나 부작용으로 인하여 중단한 후 혈소판감소증이 재발하여 비장절제술을 받았고, 8년 전 좌측 중뇌동맥의 뇌경색증이

발생하여 신경과에서 아스피린과 뇌혈류개선제 치료를 받아왔다. 고혈압, 당뇨, 폐결핵의 과거력은 없었고, 흡연력과 음주력도 없었다. 전과 시 발열과 전신 근육통, 손과 발의 관절통을 호소하였으며, 레이노 현상이 관찰되었다. 내원 당시 혈압은 160/90 mmHg, 맥박 90/분, 호흡 22회/분, 체온 38.6°C였다. 신체검사에서 만성병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 빈혈과 황달은 관찰되지 않았고, 목과 겨드랑이에 림프절은 촉진되지 않았으며, 폐음과 심음은 정상이었다. 우측 복사뼈 위쪽으로 3×4 cm 크기의 궤양이 있었으며, 주변에 2개의 조그마한 궤양(satellite ulcer)이 관찰되었다. 궤양은 경계부위가 괴사되어 있었고, 기저부는 괴사와 더불어 섬유소 삼출이 있었으며, 주변부에 발적과 부종을 동반하였다(그림 1). 얼굴 및 손발에 홍반성 발진을 보였으며, 손등과 팔에 그물울혈반 소견을 보였다. 발목동맥은 양측 모두 촉진되었으며, 신경학적 이상소견은 관찰되지 않았다.

말초혈액 검사에서 혈색소 11.5 g/dL, 백혈구 9,090/mm³ (중성구 55%, 림프구 30%), 혈소판 248,000/mm³이었다. 적혈구침강속도와 C-반응단백은 40 mm/hr, 6.95 mg/L로 증가되어 있었다. 혈청생화학 검사에서 BUN 16.8 mg/dL, 크레아티닌 0.97 mg/dL, 총단백 7.42 g/dL, 알부민 2.91 g/dL, AST/ALT 83/24 U/L, 총콜레스테롤 116 mg/dL이었으며, 프로트롬빈 시간과 활성화 부분트롬보프라스틴 시간, Protein C/S, 및 antithrombin C는 정상범위였다. 보체는 C3 27.8 mg/dL, C4 40 mg/dL, CH50 7.7 U/mL로 감소되어 있었고, 항핵항체는 1:320 (speckled), 항 Sm 항체 양성, 항 dsDNA 항체는 400 U/mL (정상<20 U/mL) 이상으로 증가되어 있었으나 류마티스인자와 항중성구세



Fig. 1. Skin ulceration over the right medial malleolus. Multiple ulcers with violaceous overhanging borders and a necrotic edge (A). Fibrinous exudate and granulation tissue on ulcer base after surgical debridement (B).

포질항체는 음성이었다. 항카디오리핀 IgG 항체는 33 GPL (정상 < 5 GPL/mL), 항 β 2-glycoprotein I 항체 2.7 U/mL (정상 < 5 U/mL)였으며, 루푸스항응고인자(dilute Russel viper venom time)는 양성이었다. 단순 X-선 검사(흉부, 복부)는 정상이었으나, 발목 X-선 검사는 연부조직의 종창을 보였고, 동위원소검사서 골수염의 소견은 관찰되지 않았다. 환자는 안면부 및 수지의 홍반, 혈소판 감소증 병력, 항핵항체 양성, 항 dsDNA 항체 양성, 항인지질항체 양성, 항 Sm 항체 양성의 소견으로 미루어 전신홍반루푸스로 진단되었다. 피부증상 및 루푸스 활성도를 조절하기 위하여 프레드니솔론 (10 mg/일)과 hydroxychloroquine (400 mg/일)을 투여하였으며, 피부궤양부의 이차감염을 예방하기 위하여 항생제를 투여하였다. 내원 4병일에 하지의 도플러 초음파에서 정맥혈전증이나 동맥혈류의 비정상적인 소견은 관찰되지 않았다. 내원 10병일에 하지의 자기공명혈관조영술을 시행하였으며 우측 하지 혈관의 동맥경화성 소견은 관찰되지 않았으며, 병변부위에 주변혈관이 증가되어 있어 병소혈관의 부분적인 폐쇄가 의심되었다 (사진 미제시). 내원 17병일에 피부 괴저가 점차 진행되어 피부괴저의 원인으로 혈관염, 항인지질항체증후군에

의한 혈전증 및 괴저농피증을 감별하기 위하여 병변부의 피부 생검을 실시하였다. 피부조직검사에서 피하지방층의 중등도 크기의 동맥에 혈전이 관찰되었으나(그림 2), 혈관벽의 변화 및 혈관주위의 백혈구 침윤은 미미하여 혈관염과 괴저농피증을 배제할 수 있었다.

환자는 내원 18병일부터 enoxaparin (120 mg/일 피하주사)을 7일간 투여하였으며, enoxaparin 투여 4일째부터 와파린을 투여하여 INR을 2.5에서 3사이로 유지하고자 하였다. 궤양의 괴사부위를 외과적 debridement를 시행한 다음에 실바딘 도포 및 드레싱을 하였으며 debridement 후 8일이 경과하면서 궤양 기저부에 육아조직이 자라며 궤양크기가 점차 감소하기 시작하였다. 궤양부위가 넓은 관계로 가정에서의 자가 드레싱에 대한 권유 및 교육을 시행하였으며, 46병일에 퇴원하여 이후 성형외과에서 약 2개월간 통원 치료를 지속하였다. 퇴원 3개월 후 환자는 성형외과에 입원하여 피부이식을 시행하였으며, 퇴원 후 외래에서 와파린을 비롯하여 프레드니솔론 (5 mg/일), methotrexate (7.5 mg/주), hydroxychloroquine (400 mg/일) 투여 중으로 피부이식 2개월이 경과한 후의 병변부위의 피부궤양은 호전되어 정상적인 모습을 보였으며 궤양 재발의 징후는 관찰되지 않았다 (그림 3).

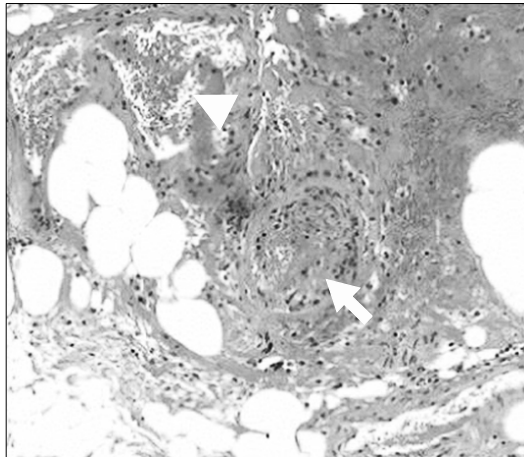


Fig. 2. Histopathologic findings of ankle ulcer. The thrombosis of small and medium sized arteries (arrow) and vein (arrow head) was found in the lower dermis and subcutaneous fat tissue. However, infiltration of inflammatory cells was sparse.



Fig. 3. Ulcer was almost completely healed at two months after skin graft.

고 찰

본 증례는 피부조직검사에서 중동맥의 혈전증과 혈청에서 항인지질항체가 양성인 점으로 미루어 볼 때 항인지질항체 증후군에 동반된 피부궤양으로 진단할 수 있었으며, 또한 피부발진, 항핵항체 양성, 항 dsDNA 항체 및 항 Sm 항체가 양성으로 전신홍반 루푸스에 동반된 이차성 항인지질항체 증후군으로 생각되었다. 환자는 11년 전에 이미 혈소판감소증으로 타과에 입원하여 특발성 혈소판감소증으로 진단 받고 스테로이드 치료 및 비장절제술을 받았으며, 8년 전에는 뇌졸중이 발생하여 신경과에서 치료를 받았는데 당시에 항인지질항체 검사가 시행되지는 않았지만 환자가 젊은 나이였고, 동맥경화의 위험인자(고혈압, 당뇨, 흡연, 고지혈증, 비만)가 없었으며 또한 혈소판감소증 병력이 있었던 것을 감안할 때 이미 이전부터 항인지질항체 증후군이 있었을 것으로 짐작된다.

루푸스 환자에서 하지의 피부궤양의 원인질환으로는 혈관염, 혈전증, 정맥부전증, 동맥폐쇄증 및 신경병증이 있다 (8,9). 환자는 도플러 초음파 및 혈관촬영에서 동정맥 혈관의 폐쇄 및 부전 소견이 관찰되지 않았으며, 신경학적인 검사에서도 이상소견이 관찰되지 않았다. 병변은 지도모양의 비정형 괴사성 궤양 모습과 satellite 병소가 관찰되어 육안적으로 괴저농피증 양상을 보였다. 괴저농피증은 궤양성 피부병으로 염증성 장염에 동반되어 호발하며, 관절염 및 혈액 종양질환에서 간혹 동반되어 나타나기도 하지만 루푸스에 동반되는 경우는 거의 없는 것으로 알려져 있어, 이를 감별하기 위하여 피부조직검사를 시행하였다. 조직검사에서 혈관에 혈전성 병변을 보이며, 진피층에 백혈구 침윤이 미미하였기 때문에 괴저농피증의 가능성은 배제할 수 있었다. 중간동맥 크기의 혈관염일 경우에 궤양을 유발할 수는 있으나, 루푸스에 의한 혈관염일 경우 주로 소동맥(일부 중동맥 동반)을 주로 침범하며, 림프구 침윤이 저명한 것이 특징이며, 커다란 궤양을 유발하는 경우는 드물다. 또한 본 증례는 혈관주변부의 염증세포 침윤 및 혈관벽의 변화가 미미하여 혈관염에 의한 궤양도 배제할 수 있어 결국 항인지질항체 증후군과

동반된 중동맥 혈전에 의한 궤양으로 진단할 수 있었다.

항인지질항체 증후군에서 관찰되는 피부소견으로는 혈전에 의한 궤양 이외에도 그물물혈반, 정맥염, 말초괴저 및 손발톱 밑의 소출혈(subungal splinter hemorrhage) 등이 보고되고 있다 (2-6). 본 증례에서는 하지 궤양이외에 그물물혈반이 동시에 관찰되고 있었다. 하지궤양과 APS와의 연관성에 대한 조사를 살펴보면 하지궤양이 있는 루푸스 환자 87%에서 항카디오리핀 항체가 발견되며 (10), 루푸스에 동반된 APS 환자 52명 중의 20%에서 괴사성 피부궤양이 발생한다 (11). 뿐만 아니라 Stephansson 등은 루푸스항응고인자가 양성인 33명의 루푸스 환자를 장기간 추적한 결과 약 2/3에서 괴사성 궤양이 발생하였으며, 일부환자에서는 본 증례에서와 같이 임상적으로 괴저농피증 양상으로 진행한다고 보고하였다 (12). 우리나라에서도 김 등이 전신홍반루푸스에 동반한 항인지질항체 증후군에 의한 하지궤양을 항응고요법과 피부이식을 통해 치료한 예를 보고하였으나, 본 증례와는 달리 만성적인 심부 정맥 혈전증과 정맥류에 의한 정맥성 궤양이었다 (13).

항인지질항체 증후군과 동반된 하지궤양의 치료에 대해서는 정립되어 있지 않으나, 저용량헤파린을 포함한 항응고제 치료가 혈전성 피부혈관질환에 도움이 되며, 반응이 없는 경우 유전자재조합 tissue plasminogen activator를 사용해 볼 수 있다 (14,15). 항인지질항체증후군에서 스테로이드 사용에 대하여 이견이 있으나 항인지질항체에 의한 내피세포의 활성화를 억제할 경우 항혈전, 항염증작용을 기대할 수 있으므로 감염의 위험이 크지 않고 고용량이 아니라면 일부 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 병변의 조직학적 특징이 혈관염이라기 보다는 혈전이므로 충분한 항응고제의 사용이 적극 필요하다고 하겠다. 본 증례에서는 enoxaparin에 이어서 와파린을 사용하였으며, INR을 2.5~3 사이를 유지하고자 하였다. 대개 동맥의 혈전인 경우이며, 재발성인 경우 INR을 3 이상으로 유지하지만 실제로 임상에서 일정수준으로 유지하기가 쉽지 않고 또한 출혈성 위험이 있음을 고려할 때 이수준이 적절하다고 판단하였다. 피부이식은 궤양의 크기가 크거나 항응고제 치료에 반응하지 않는 경우에 시행하게 되는데, 본

증례의 경우 항응고제를 비롯한 보존적 치료에 반응이 있었으나 외과적 debridement 후에 궤양의 크기가 큰 관계로 인해 피부이식을 시행하였다.

요 약

본 증례는 이전에 혈소판 감소증과 뇌졸중의 병력이 있었던 중년의 남자에서 하지의 복사뼈 부위의 난치성 괴저 궤양으로 내원하여 이차성 항인지질항체 증후군으로 진단 후 외과적 debridement, 피부이식 및 항응고제 치료로 호전된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of International workshop. Arthritis Rheum 1999;42:1309-11.
- 2) Diogenes MJ, Diogenes PC, de Morias Carneiro RM, Neto CC, Duarte FB, Holanda RR. Cutaneous manifestation associated with antiphospholipid antibodies. Int J Dermatol 2004;43:632-7.
- 3) Gibson GE, Su WPS, Pittelkow MR. Antiphospholipid syndrome and the skin. J Am Acad Dermatol 1997;36:970-82.
- 4) Alegre VA, Gastineau DA, Winkelmann RK. Skin lesions associated with circulating lupus anticoagulant. Br J Dermatol 1989;120:419-29.
- 5) Zamiri M, Griffiths D, Jarrett P. Recalcitrant leg ulcer as the initial manifestation of antiphospholipid syndrome in a 14-year-old boy. Intern Med J 2001;31:315-6.
- 6) Freedman AM, Phelps RG, Lebwohl M. Pyoderma gangrenosum associated with anticardiolipin antibodies in a pregnant patient. Int J Dermatol 1997;36:205-12.
- 7) Babe KS Jr, Gross AS, Leyva WH, King LE Jr. Pyoderma gangrenoso associated with antiphospholipid antibodies. Int J Dermatol 1992;31:588-90.
- 8) Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations of lupus erythematosus-The Italian experience. Lupus 2000;9:417-23.
- 9) Kapadia N, Haroon TS. Cutaneous manifestation of systemic lupus erythematosus: Study from Lahore, Pakistan. Int J Dermatol 1996;35:408-9.
- 10) Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sanchez-Guerrero J, Gomez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 1989;68:353-65.
- 11) Alarcon-Segovia D, Perez-Vazquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 1992;21:275-86.
- 12) Stephansson EA, Niemi KM, Jouhikainen T, Vaarala O, Palosuo T. Lupus anticoagulant and the skin. A longterm follow-up study of SLE patients with special reference to histopathological findings. Acta Derm Venereol 1991;71:416-22.
- 13) 김범경, 최상태, 손명균, 이광훈, 이상원, 정세진 등. 전신홍반루푸스에 의한 속발성 항인지질증후군에 동반된 정맥성 족부궤양 치험 1예. 대한류마티스학회지 2007;14:71-7.
- 14) Tishler M, Papo J, Yaron M. Skin ulcer as the presenting symptom of primary antiphospholipid syndrome-resolution with anticoagulant therapy. Clin Rheumatol 1995;14:112-4.
- 15) Gertner E, Lie JT. Systemic therapy with fibrinolytic agents and heparin for recalcitrant nonhealing cutaneous ulcer in the antiphospholipid syndrome. J Rheumatol 1995;21:2159-61.