

전신성 경화증에 동반된 사르코이드증 1예

김동찬¹ · 임동휘¹ · 김영택¹ · 고주연² · 박찬금³ · 박성수¹ · 전재범⁴

한양대학교 의과대학 내과학교실¹, 피부과학교실², 병리학교실³
한양대학교 류마티스병원 류마티스내과⁴

= Abstract =

Systemic Sclerosis Coincidence with Sarcoidosis: A Case Report and Review of the Literature

Dong Chan Kim¹, Dong Hwi Rim¹, Young Taek Kim¹,
Joo Yeon Ko², Chan Kum Park³, Sung Soo Park¹, Jae-Bum Jun⁴

*Departments of Internal Medicine¹, Dermatology² and Pathology³,
Hanyang University College of Medicine, Department of Rheumatology,
Hanyang University Hospital for Rheumatic Disease⁴, Seoul, Korea*

A 62-year-old Korean woman was admitted to our department to evaluate a chronic cough and sputum, which had begun several weeks ago. The patient had been diagnosed with systemic sclerosis in 2004. Autoantibody screening tests were negative for the anticentromere and antitopoisomerase antibodies. She received therapy with combined cyclophosphamide, a calcium channel blocker, D-penicillamine, and low dose steroid. In 2006, a pulmonary function test (PFT) showed a restrictive pattern, and a computed tomography (CT) scan of the lungs revealed interstitial lung disease, but no symptoms were present, so we maintained her on the medication. In October 2008, a chest x-ray and CT scan of the lungs demonstrated aggravation with bilateral basal interstitial infiltrates and hilar lymphadenopathy. Cyclophosphamide pulse therapy was conducted six times during 6 months, but there was no change on her chest CT and PFT, and she had no symptoms, so we decided to follow up. On admission, no significant interval change in the reticular opacity of both lower lungs was observed, but several lymph nodes were enlarged on a chest and neck CT. The skin showed multiple large polygonal-shaped scaled lesions on her upper and lower extremities. Biopsies were taken from the skin of the lower extremities and the left cervical lymph node. Typical non-caseating granulomas corresponding to sarcoidosis

<접수일 : 2010년 4월 6일, 수정일 (1차 : 2010년 6월 8일, 2차 : 2010년 6월 29일) 심사통과일 : 2010년 6월 30일 >

※통신저자 : 전 재 범

서울시 성동구 행당 1동 17

한양대학교 류마티스병원 류마티스내과

Tel : 02) 2290-9244, Fax : 02) 2298-8231, E-mail : junjb@hanyang.ac.kr

were found along with systemic sclerosis findings.

Key Words: Systemic sclerosis, Sarcoidosis

서 론

전신성 경화증은 피부와 폐, 심장, 소화기계, 신장, 근골격계의 섬유화를 특징으로 하는 만성적인 질환이다. 전신성 경화증 환자에서의 폐 침범은 70%에서 나타나며 (1), 폐포염(alveolitis)에서 간질의 섬유화까지 다양하게 나타나며, 사망의 가장 흔한 원인이다.

사르코이드증(sarcoidosis)은 원인 불명의 전신성 질환으로, 양측 폐문 림프절 비대를 동반한 폐 침윤 소견 및 안 침범, 피부 침범을 특징적으로 보인다. 침범 부위의 조직검사에서는 비건락성 육아종 소견이 관찰되며, 90% 이상의 환자에서 폐침윤이 동반되고, 건성 기침, 운동 시 호흡 곤란 등의 호흡기 증상을 보인다. 사르코이드증의 다른 결체조직 질환과의 동반 가능성은 현재까지 드문 것으로 생각되지만 전신홍반루푸스 등 다른 결체 질환과의 동반이 계속적으로 보고되고 있고 (1-4) 이에 따른 임상적 연관성과 치료 등이 연구되고 있다. 특히 전신성 경화증과 동반된 경우에는 양측의 폐침범이 매우 유사한 양상으로 나타날 수 있어 구분이 힘들 수 있다. 저자들은 전신성 경화증에 의한 간질성 폐질환으로 추적관찰 중, 림프절과 피부의 조직검사에서 사르코이드 증으로 진단되었던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 62세 여자

주 소: 수 주 전부터 기침과 객담 지속되어 내원하였다.

현병력: 환자는 2004년 손이 뻣뻣하고 피부가 굳어지는 증상으로 전신성 경화증으로 진단받은 후 시클로포스파미드, 칼슘길항제, D-penicillamine, 코르티코스테로이드 등의 약제를 복용하면서 증상 호전되어 D-penicillamine은 중지하고 시클로포스파미드와

칼슘길항제, 코르티코스테로이드만을 유지하고 있었다. 2년 후 본원에서 시행한 흉부 전산화단층촬영 소견 상 간질성 폐질환이 보였고, 폐기능 검사상 제한성 폐기능 소견을 보였으나 특별한 증상이 없어 추가적인 약제투여 없이 경과를 관찰하였다. 다시 2년 후 추적 관찰한 흉부 전산화단층촬영에서 간질성 폐질환이 악화되어 시클로포스파미드 충격요법을 6차례 시행하였다. 시클로포스파미드 충격요법 이후 흉부 전산화단층촬영과 폐기능 검사 소견은 진행되지 않아 D-penicillamine, 칼슘길항제를 유지하면서 외래 추적관찰 중 수 주 전부터 기침과 객담이 지속되어 내원하였다.

과거력: 현 병력 외 특이 사항은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

사회력: 특이 사항은 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 정상이었고, 이학적 검사상 좌측 빗장 위 림프절이 다 수 크기가 커져있었으며, 압통은 없었고, 가장 큰 림프절의 크기는 1.5×1.0 cm으로 측정되었다.

피부소견: 내원 약 2주전부터 갑자기 발생한 압통이 없는 상지 및 하지의 크고 두꺼운 다각 형 모양의 인설성 병변이 있었으며, 이러한 사르코이드증을 의심하게 하는 병변은 전신에 보이고 있었다. 그 외 입술 주위에 굵은 주름과 손등과 손목의 두껍고 딱딱하며 번들거리는 양상의 전신성 경화증의 피부병변은 별다른 변화 없이 관찰되고 있었다(그림 1).

검사소견: 혈액 검사에서 백혈구 10,100/mm³, 혈색소 10.3 g/dL, 혈소판 426,000/mm³, C-반응단백 4.6 g/dL이었다. 생화학적 검사에서 AST/ALT 18/17 IU/L, 혈중요소질소 19 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총단백질 6.3 g/dL, 알부민 3.2 g/dL이었다. 혈청 lactate dehydrogenase, 간접 빌리루빈은 정상 범위였다. 안지오텐신 전환효소는 88 IU/L (참고치 8~52 IU/L)로 증가되어 있었으며, 혈청 칼슘은 8.6으로 정상소견을 보였다. 자가항체와 보체에 대한 검사상에서 C1q는 19.75 mg/dL (참고치 11.8~24.4 mg/dL), CH50은 28.5 U/mL (참고치 23~46 U/mL), C3 121.0 mg/dL



Fig. 1. Large polygonal shaped scaled lesion (white arrows) of lower extremities.

(참고치 90~180 mg/dL), C4 14.6 mg/dL (10~40 mg/dL), 항cardiolipin항체 음성, 항CCP항체 음성, ANCA 음성, 항핵항체(antinuclear antibody, ANA) 양성(nucleolar with fine speckled pattern, 1 : 2560), 류마티스 인자 13 IU/mL (0~15 IU/mL)로 측정되었고 항topoisomerase항체 음성, 항centromere항체 음성이었다. 금번 내원 6개월 전 시행 하였던 lactulose breath test에서 양성소견을 보였으며, modified Rodnan skin score는 25점이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 촬영에서 이전 사진과 비교하여 양측 폐하부의 간질성 폐질환은 악화 소견 보이고 있었다. 흉부 전산화단층촬영에서 양측 폐하부에 망상음영(reticular opacity)과 기관지확장증의 소견에는 변화 소견 보이지 않았으나, 젖빛유리 병변(ground-glass lesion)은 다소 악화된 양상으로 간질성 폐질환의 악화소견을 보이고 있었다. 우하엽에 관찰되고 있던 진균종은 뚜렷한 변화소견을 보이지 않았고, 우하엽에 무기폐 소견이 관찰되고 있었다. 횡격막의 후면, 기관분기하(subcarinal), 상부와 하부 기관주위, 상부 종격동, 좌측 빗장위 림프절에는 다수의 림프절병증이 관찰되었다. 경부 전산화 단층 촬영상(그림 2)에서도 좌측 level IV와 좌측 빗장 위 오목, 양측 기관주위부의 림프절 증대가 관찰되었다.

조직학적 소견: 좌측 경부 림프절과 하지 피부에서 조직 생검을 시행하였다. 피부에서의 조직 생검

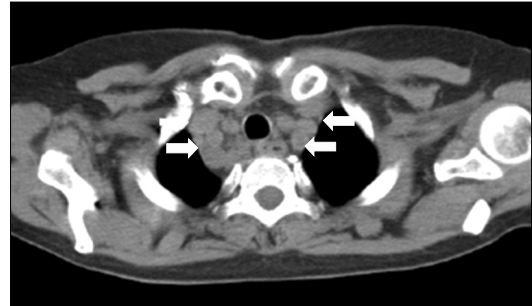


Fig. 2. Neck CT shows multiple lymph node enlargement (white arrows).

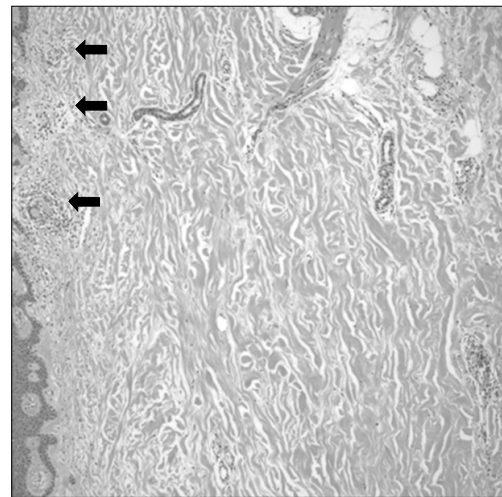


Fig. 3. Skin biopsy, showing dermal fibrosis and several noncaseating granulomas (black arrows). Granuloma consists of epithelioid cells and langerhans giant cells (Hematoxylin & Eosin stain, $\times 100$).

에서 진피 내 피부 부속 기관의 위축과 더불어 미만형으로 섬유화가 진행되어 있었으며, 상부 진피와 피하조직에서 육아종이 관찰되었다(그림 3). 림프절의 조직생검 소견은 전형적인 사르코이드형의 육아종으로 대치되어 있었고, 육아종 내 건락화 괴사는 관찰되지 않았다(그림 4). 양측 모두 AFB 염색상 병원균은 발견되지 않았다.

치료 및 경과: 사르코이드증의 즉각적인 치료가 필요한 경우는 안구와 심장, 신경에의 침범이 의심될 경우이다. 폐 침범의 경우에는 방사선 소견이나 흉곽 내 림프절의 침범이 치료의 적응증이 되지 않는 못하며, 폐 기능과 임상증상에 따라 치료를 고려할

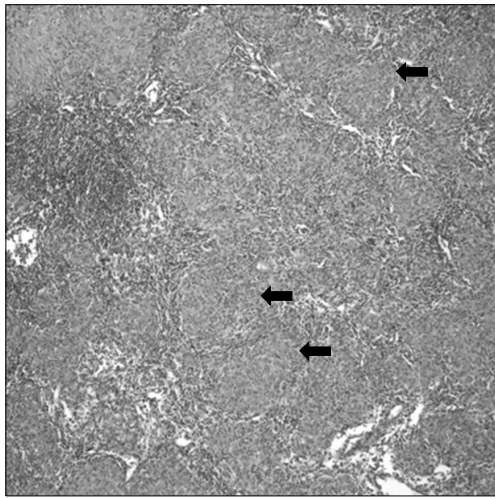


Fig. 4. Lymph node biopsy, showing several noncaseating granulomas (black arrows). Granuloma consists of a localized collection of epithelioid histiocytes surrounded by a rim of variable numbers of lymphocytes (Hematoxylin & Eosin stain, $\times 100$).

수 있다. 환자는 입원 후 진해거담제와 수액요법 등의 보존적인 치료에 기침과 객담 등의 증상 호전되어 사르코이드증에 대한 특별한 치료는 시행하지 않고 퇴원하였다. 이후 외래에서 다시 기침과 객담 등의 증상을 보여 코르티코스테로이드를 복용하였으며, 증상 호전되어 추적관찰 중이다.

고 찰

전신성 경화증은 피부만이 아닌 전신 장기의 섬유화를 특징으로 하는 질환으로 작은 혈관의 증식성, 폐쇄성 혈관병증이 동반되고 자가항체에 의한 자가면역반응이 동반되는 질환이다. 전신성 경화증의 폐 침범은 약 70%에서 나타나며 (1), 호흡곤란과 마른기침 등의 증상이 흔하다. 이러한 폐 침범의 주요한 소견인 간질성 폐렴은 미만성 경피증에서 제한성 경피증보다 흔하게 나타난다.

사르코이드증은 다양한 장기의 비건락 육아종을 특징으로 하는 질환으로 원인은 밝혀지지 않았다. 비건락 육아종은 크론병이나 히스토플라스마(*Histoplasma capsulatum*)에서도 보일 수 있지만, 크론병의 경우 장관계 침범이 대부분에서 동반되어 있고, 히스토플

라스마의 경우 조직검사상 진균(yeast)를 볼 수 있어 사르코이드증과 구분된다. 임상양상은 호흡계통이 가장 흔히 침범되고, 약 90%의 환자가 단순흉부촬영에서 흉곽내부 침범을 보이고, 진단 시 30~60%는 증상이 없고, 단순흉부촬영 소견의 이상에 의하여 발견되며, 환자들은 보통 호흡곤란과 기침 등 호흡기계 증상을 호소하고, 비특이적인 흉부 불편감으로 호소하는 사람도 있다. 폐실질 질환, 흉곽내부, 양측 폐문부, 종격동의 림프절 침범등으로 나타나게되며, 보통 양측성이고 대칭적인 경우가 많다. 폐기능 검사는 제한성 폐장해를 가지게 되며, 상대적으로 대칭적인 폐용적의 감소를 가지게 되고, 흉부단순촬영 소견과는 달리 정상범위를 나타내기도 한다.

위와 같은 특징을 가지는 두 질환은 사실상 임상양상과 흉부 단순촬영, 흉부 전산화단층촬영, 폐기능 검사에서는 구분이 힘든 경우가 많고, 항topoisomerase항체와 항centromere항체, 안지오텐신 전환효소의 증가, 기관지폐포세척검사에서의 CD4/CD8 비율의 증가 등이 진단에 도움을 주기는 하지만, 모두 진단적이지는 못하다. 확진은 조직학적인 생검으로만 가능하며, 치료에 있어 차이가 있기 때문에 다른 피부소견과 치료에의 반응 등을 면밀하게 관찰하여 치료를 결정하는 것이 바람직한 것으로 생각된다. 전신성 경화증의 경우 활동성 폐질환이 있으면 경구 시클로포스파미드가 폐 기능의 안정화와 삶의 질 개선에 도움이 되어 일차적으로 선택될 수 있고, 사르코이드증의 경우 활동성 폐질환이 있으면 코르티코스테로이드를 사용하는데, 이는 즉각적으로 사르코이드증의 증상을 억제하고, 흉부방사선 소견의 호전을 가져오며, 증상과 폐기능 검사의 향상을 3개월에서 24개월 이내로 가져올 수 있어 일차적으로 사용할 수 있다.

전신성 경화증과 사르코이드증이 동반된 경우는 2009년까지 25예가 보고되고 있으나 (1-13) 국내에서는 현재까지 보고된 예가 없다. 현재까지 보고된 증례들을 살펴보면(표 1), 전신성 경화증과 사르코이드증이 동반된 경우 여성의 비율이 높았고, 제한성 경화증에서 나타난 경우가 미만성 경화증보다 약간 높았으며, 전신성 경화증이 먼저 발생한 경우가 13예, 사르코이드증이 먼저 발생한 경우가 4예, 동시에 발생한 경우가 3예로 나타났으며, 모두에서 레이노이

Table 1. Characteristics, radiological features, and laboratory findings of 25 patients with coexistent systemic sclerosis and sarcoidosis

References	Sex	sub-set	SSc-onset	Ray-naud	Anti-body	SA onset	SA site	Chest X-ray	CT	Angiotensin-converting enzyme	BAL	DL _{CO}
Wiesenhutter GW ³⁾	M	L			ND			None	ILD			ND
	F	L			ND			BHL	ILD			ND
	F	L			ND			BHL				ND
Sharma OP ⁴⁾	F	L			ND			None	ILD			ND
Enzenauer RJ ⁵⁾	F	D			T			None	ILD			ND
Groen H ¹⁾	M	D	44	+	T	37		BHL		91 IU/L	SA→SSc	Dec
Maekawa Y ²⁾	F	L	20		C	50	Skin (mandible), LN	BHL	ILD	33.7 IU/L		
Cox D ⁶⁾	F	D	43	+	N	44	LN, Lung	BHL	ILD	150 ng/mL/h		Dec
	M	D	47	+	C	59	LN, Lung	BHL, Med	ILD	111 ng/mL/h		Dec
	M	L	67	+	T	67	LN, Lung	Rt. Hilar, Med	ILD	117 ng/mL/h		Dec
	F	L	47	+	C	63	LN, Lung	Pretracheal	ILD	176 ng/mL/h		Dec
	M	D	31	+	T	31	LN, Lung	Aortopulmonary	ILD	Elevated		Normal
	F	L	43	+	C	49	Lung	None	ILD	64 (10<n<50)		Normal
	F	L	60	+	N	60	LN, Lung	Pretracheal	ILD	123 ng/mL/h		Dec
Arapis J ⁷⁾	F	L	52	+	T	59	LN, Lung	BHL	ILD	20 IU/L	N	Normal
De Bandt M ⁸⁾	F	D	74	+	N	76	LN, Lung					
	F	D	29	+	N	23	Lung					
	F	D	55	+	N	60	LN, Lung					
	M	D	30	+	T	32	Lung, liver, muscle, synovium					
	M	D	52	+	T	42	LN, Lung					
Takahashi T ⁹⁾	F	L	46	+	ND	49	Lung	BHL	ILD	14.6 mg/dL (N)	SA	Dec
Biasi D ¹⁰⁾	F	L	43			56	Lung	BHL		340 nm (elevated)	SA	
Lis-Swiety A ¹¹⁾		L	17	+	N	20	LN, Lung	BHL		ND	ND	Normal
Tillon J ¹²⁾	F	L	61	+	C	64	Lung	BHL	ILD	ND	SA	Dec
Borges da Costa J ¹³⁾		D	47	+	T	45	LN, Lung	Lung		ND	ND	Dec

ACE: angiotensin converting enzyme, BAL: bronchoalveolar lavage, BHL: bilateral hilar lymphadenopathy, C: anti-centromere antibody, CT: chest CT, D: diffuse, Dec: decreased, F: female, ILD: interstitial lung disease, L: limited, LN: lymph node, M: male, Med: mediastinal, N: negative, ND: not done, SA: sarcoidosis, SSc: systemic sclerosis, T: anti-topoisomerase antibody, Blank: unknown, +: positive

드증은 양성반응으로 나타났다. 자가항체의 경우 항 topoisomerase항체가 8예에서, 항centromere항체가 5예에서 나타났고, 둘 다 음성으로 나온 경우도 6예에서 있었다. 흉부단순촬영과 흉부 전산화단층촬영은 대부분에서 양측성의 폐문부 확장과 림프절 증대 소견으로 보이고 있었다. 안지오텐신 전환효소는 사르

코이드증에서와 같이 정상 또는 증가되어 있었으며, 폐기능 검사소견은 대부분 제한성 폐장해를 나타내었고 상대적으로 대칭적인 폐용적의 감소가 있는 경우가 많았으나, 폐용적이 정상으로 나타난 경우도 있었다. 기관지폐포세척검사에서는 CD4/CD8 비율이 증가되어 있는 경우가 많았다. 이러한 검사소견들은

전신성 경화증에 동반된 사르코이드증의 특성들을 보여주고 있다. 하지만, 항상 검사 결과에 예외들이 존재하기 때문에 검사 소견만으로 진단할 수는 없다. 환자의 피부소견과 흉부진찰소견 등의 이학적 검사 소견, 정기적인 흉부단순촬영, 환자의 증상 변화 등에 대한 세심한 관찰이 있어야만 정확한 진단을 내릴 수 있고, 그에 맞는 치료를 할 수 있을 것이다. 본 증례는 드물지만 전신성 경화증에 동반된 사르코이드증의 폐 침범 소견으로 코르티코스테로이드 치료를 시작한 예로, 전신성 경화증에 의한 폐 침범이 있을 경우, 증상의 악화 시에는 동반된 사르코이드증에 의한 악화도 생각하여야 함을 보여주고 있다.

요 약

전신성 경화증과 동반된 사르코이드증은 임상양상과, 흉부단순촬영, 흉부 전산화단층촬영, 폐기능검사 등에서 비슷한 양상으로 나타나기 때문에, 드물지만 전신성 경화증에서 폐 병변의 악화소견이 있을 때 고려해봐야 하는 질환이다. 본 증례는 전신성 경화증의 폐 병변의 악화로 시클로포스파미드 치료를 하였으나, 증상의 악화로 내원하여 시행한 조직검사상에서 사르코이드증으로 진단된 환자를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Groen H, Postma DS, Kallenberg CG. Interstitial lung disease and myositis in a patient with simultaneously occurring sarcoidosis and scleroderma. *Chest* 1993; 104:1298-300.
- 2) Maekawa Y, Nogami R. A case of progressive systemic sclerosis associated with sarcoidosis and esophageal adenocarcinoma. *J Dermatol* 1993;20:45-48.
- 3) Enzenauer RJ, West SG. Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:1-17.
- 4) Sharma OP, Ahamad I. The CREST syndrome and sarcoidosis. Another example of an overlap syndrome. *Sarcoidosis* 1988;5:71-3.
- 5) Wiesenhuber GW, Sharma OP. Is sarcoidosis an autoimmune disease?: report of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1979;9:124-44.
- 6) Cox D, Conant E, Earle L, Newman J, Kahaleh B, Jimenez S, et al. Sarcoidosis in systemic sclerosis: report of 7 cases. *J Rheumatol* 1995;22:881-5.
- 7) Arapis J, Kaklamani V, Rapti A, Anagnostopoulou U. A case of scleroderma associated with sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:337-8.
- 8) De Bandt M, Perrot S, Masson C, Meyer O. Systemic sclerosis and sarcoidosis, a report of five cases. *Br J Rheumatol* 1997;36:117-9.
- 9) Takahashi T, Munakata M, Homma Y, Kawakami Y. Association of progressive systemic sclerosis with pulmonary sarcoidosis. Just a chance occurrence? *Intern Med* 1997;36:435-8.
- 10) Biasi D, Caramaschi P, Carletto A, Bambara LM. Localized scleroderma associated with sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:761-2.
- 11) Lis-Swiety A, Brzezinska-Wcislo L, Pierzchala E, Wcislo-Dziadecka D. Systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome accompanied by autoimmune hepatitis and sarcoidosis of mediastinal lymphnodes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:107-8.
- 12) Tillon J, Herve F, Chevallier D, Muir JF, Levesque H, Marie I. Successful treatment of systemic sclerosis-related digital ulcers and sarcoidosis with endothelin receptor antagonist (bosentan) therapy. *Br J Dermatol* 2006;154:1000-2.
- 13) Borges da Costa J, Mayer-da-Silva A, Soares de Almeida LM, Marques Gomes M. Success of prednisone in the treatment of a patient with sarcoidosis and systemic sclerosis: Report of a case. *Dermatol Online J* 2009;15:11.