

신장이식 환자에서 발생한 구진성 점액증의 1예

한양대학교 의과대학 내과학교실

박재근 · 유미연 · 구건우 · 곽주희 · 이정훈 · 정인섭 · 오현우 · 박준성

Papular Mucinosis in a Renal Transplantation Recipient

Jae Keun Park, M.D., Mi-yeon Yu, M.D., Gunwoo Koo, M.D., Joo Hee Kwak, M.D., Jung Hoon Lee, M.D.,
In Sub Jung, M.D., Hyunwoo Oh, M.D. and Joon-Sung Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Papular mucinosis (PM, scleromyxoedema) is a rare dermatologic disease. It is histologically characterized by a focal dermal deposit of mucin within the skin. Although PM is accepted as an idiopathic disease in most cases, some authors argued that it may be a cutaneous manifestation of a systemic disease. Here, we describe a 68-year-old male kidney transplantation recipient with a complaint of intractable itching sensation on the forehead. We diagnosed the skin lesions as PM, which were improved after cyclosporine dose reduction.

Key Words: Papular mucinosis, Kidney transplantation, Cyclosporine

중심 단어: 구진성 점액증, 신장이식, 시클로스포린

서론

구진성 점액증(papular mucinosis, scleromyxoedema)은 1906년 Dubreuilh(1)에 의하여 처음 기술된 질환이지만 그 질환의 희소성에 의하여 어떠한 인자에 의하여 발병 및 악화되는지 밝혀지지 못한 질환이다. 구진성 점액증은 안면부 및 사지의 신축부에 호발하고, 소양감이 주된 증상이며, 병리조직학적인 소견으로는 섬유모세포 증식과 비정상적인 과도한 진피 내 점액 침착을 보이는 질환이다(1-3). 이러한 질환은 별다른 치료 없이 자연치유가 되기도 하지만

그렇지 않는 경우 극심한 소양증 및 피부형태 변화로 환자 삶의 질을 저하시킬 수 있다.

구진성 점액증은 다양한 전신 질환과 동반되어 발생하기도 하지만(4), 신장이식 환자에서 구진성 점액증이 발병한 증례는 극히 드물고 국내에는 보고된 예는 없다. Braue 등(5)이 신장이식을 받은 환자에서 구진성 점액증을 진단하였고 자연 치유된 증례를 보고하였을 뿐이다. 이에 저자들은 국내 성인 신장이식 환자에서 진단된 구진성 점액증이 고식적인 치료에 반응을 보이지 않았으나 cyclosporine 용량 조절 후에 호전된 1예를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자: 68세 남자

주소: 이마 부위의 소양감을 동반한 구진성 홍반

현병력: 당뇨 신장병증으로 인한 말기신부전으로 내원 14년 전에 생체 신장이식을 받고 꾸준히 외래 관찰 중인

Received September 6, 2014
Revised September 24, 2014
Accepted September 24, 2014

Corresponding author: Joon-Sung Park

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: 82-2-2290-8319, Fax: 82-2-2298-9183
E-mail: sjpjoon@hanyang.ac.kr

환자로 내원 4개월 전부터 특별한 유발요인 없이 이마에 소양감을 동반한 구진성 홍반이 발생하였다. 이에 대한 치료로 hydroxyzine HCl (Korea UCB, Seoul, Korea) 처방 후 경과 관찰만 하였다. 내원 28일 전 안면부 구진성 홍반이 서서히 악화되어 피부과 권고 하에 기존에 사용하던 cyclosporine A (CsA, Novartis, Basel, Switzerland) 용량을 150 mg/day에서 200 mg/day으로 증량하였다. 그러나 안면부 피부병변 및 가려움증은 더욱 악화되어 외래에 내원하였다. CsA 외 자가약 처방에 변화는 없는 상태였고, 한약 복용력이나, 여행력은 없었다.

내원 당시 면역 조절 약제로 CsA 200 mg/day, mycophenolatemofetil (MMF, Roche, West Sussex, United Kingdom) 500 mg/day, deflazacort (Handok, Seoul, Korea) 6 mg/day를 복용하였다.

과거력: 내원 24년 전 당뇨병을 진단받고, 14년 전 당뇨에 의한 말기신부전으로 유지 혈액투석 받았다. 같은 해에 생체 신장이식을 받았으며 현재는 만성거부반응 상태로 외래 경과 관찰 중이었다.

진찰소견: 내원 당시 만성 병색을 보였다. 의식은 명료하였고 혈압 120/70 mmHg, 체온 36.8°C, 맥박수 88회/분이었으며 그 외 특이소견은 관찰되지 않았다. 이마는 국소적으로 붉은색을 띠고 있었고 구진에 의한 안면 윤곽 변화가 심하였으며, 피부병변은 차갑고 건조하였다(Fig. 1A).

검사소견: 말초 혈액검사에서는 백혈구 5,800/mm³ (호염구 1.3%, 호중구 68.5%, 호산구 2.6%), 혈색소 13.3 g/dL, 혈소판 299,000/mm³이었다. 면역혈청검사서 C-반응단백은 0.3 mg/dL이었고, 혈청 생화학검사서 혈중 요소질소 35.8 mg/dL, 크레아티닌 2.05 mg/dL, 사구체여과율 35

mL/min/1.73 m², 총 단백 6.2 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, 칼슘 9.0 mg/dL, 인 4.3 mg/dL, 아스파르테이트 아미노전달효소/알라닌 아미노전달효소 22/35 IU/L, 전해질은 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 4.2 mEq/L이었고, 그 외 혈액검사서 저밀도지질단백 81 mg/dL, 고밀도지질단백 54 mg/dL, 당화혈색소 8.7%, 갑상선자극호르몬 1.35 mIU/L, 유리티록신 1.09 ng/mL이었다. A/G ratio는 1.43이었고, 혈청과 소변에서 검사한 단백질 전기영동검사서 단클론성 감마혈증의 소견은 보이지 않았다. IgG 977 mg/dL, IgA 241 mg/dL, IgM 47 mg/dL이었으며, CsA 최저치는 134 ng/mL이었다.

영상학적 소견: 심장의 크기는 정상이었으며, 과거 폐결핵 후유증에 의한 양측 폐의 기관지 확장 소견은 이전 검사와 큰 변화 없었다.

치료 및 임상경과: 피부병변의 진단을 위해서 외래에서 편치생검을 시행하였다. H&E 염색 상, 표피, 기저층과 망상 진피층의 상부는 정상 소견을 보였으나, 망상 진피층의 하부는 점액소(mucin)가 축적된 아교섬유가 확장된 소견을 보였다(Fig. 2). Alcian blue 염색으로 점액소가 축적이 되어 있음을 확인하여 구진성 점액증을 확진하였다(Fig. 3).

내원 초기 심한 소양증을 호소하여, 항히스타민제와 더불어 국소 스테로이드 도포제(desoxymethasone)와 병변내 부신피질호르몬제(triamcinolone) 주입과 같은 치료를 시행하였다. 그러나 환자는 이마 부위의 구진성 홍반의 호전 없이 지속적으로 소양증을 호소하였다. 내원 28일 전 피부과 협진을 통해서 CsA 용량을 150 mg/day에서 200 mg/day으로 증량한 후 오히려 피부병변이 지속되고 악화되어 CsA의 용량 조절과 피부병변이 관련이 있을 수 있다고 판단하였다. 내원 1주일 후, CsA 용량을 200 mg/day에서 100 mg/day로



Fig. 1. (A) Multiple, relatively well-demarcated, flesh or erythematous colored papules on the forehead. (B) Facial dome-shaped, skin-colored papules resolved 2 weeks after reduction of cyclosporine.

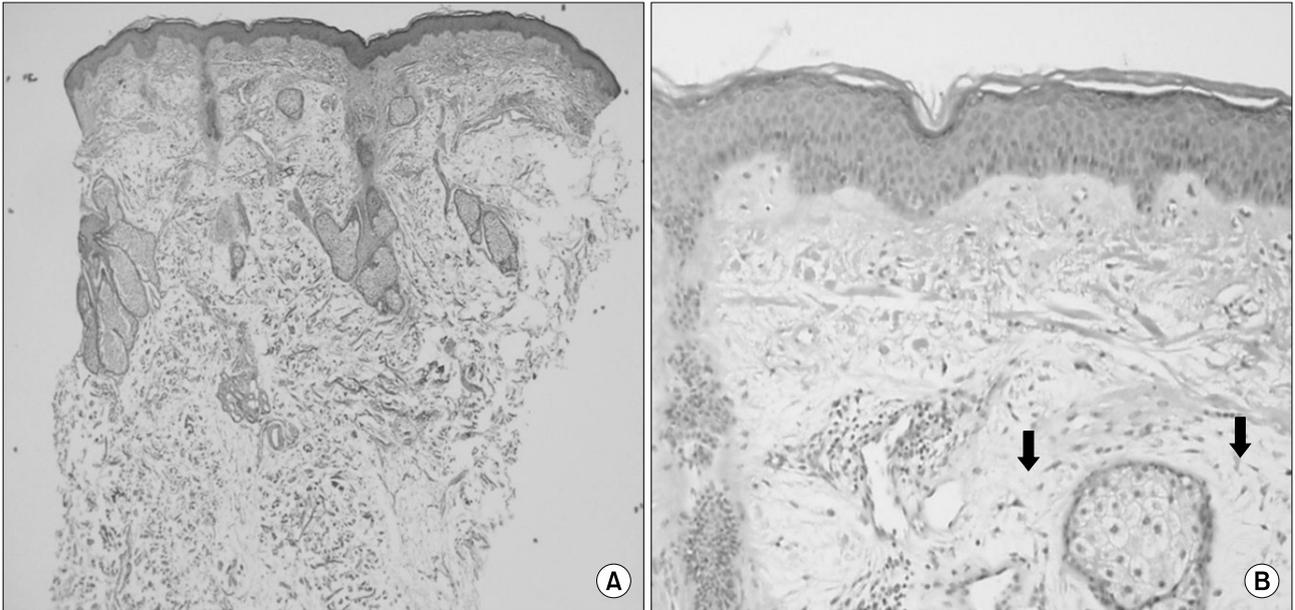


Fig. 2. A skin biopsy specimen shows (A) intact epidermis, deposition of mucinous materials (HE stain, $\times 40$). (B) Deposition of mucinous materials between the collagen bundles and around the sweat glands (HE stain, $\times 100$).

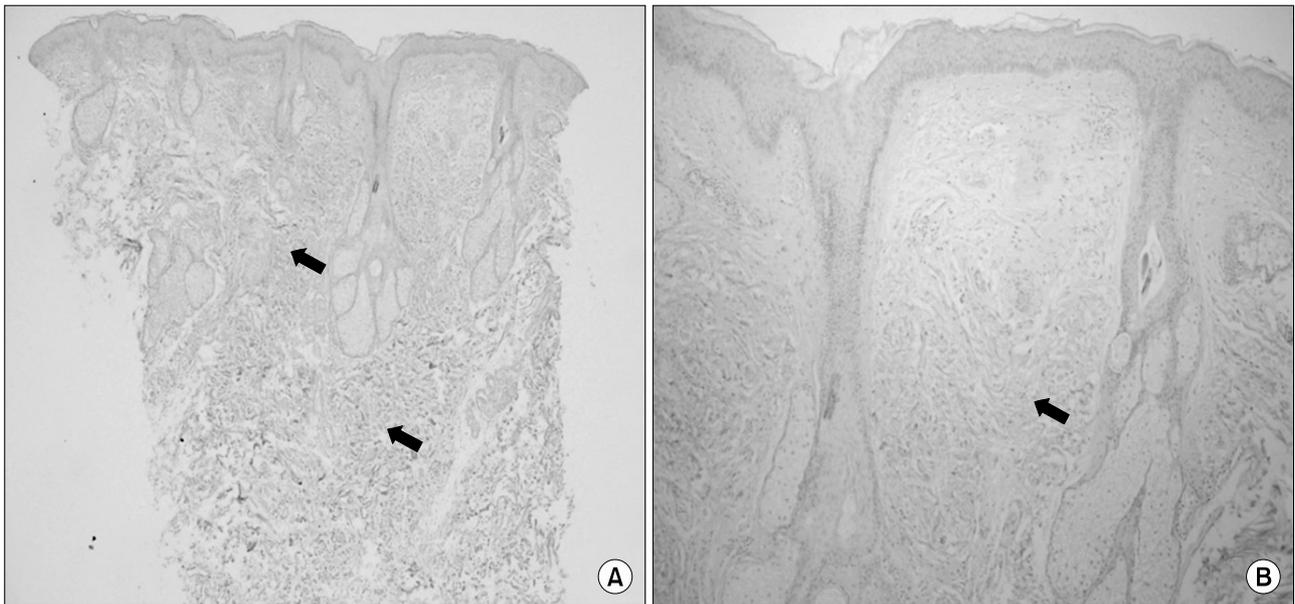


Fig. 3. Histopathologic specimens. (A) Alcian blue staining showing the deposits of mucin in the dermis ($\times 40$). (B) Alcian blue positive mucin deposits were found in the dermis ($\times 100$).

감량하여, CsA 최저치가 134 ng/mL에서 67 ng/mL로 감소하였다. CsA 감량 2주 후, 이마 부위 소양증 및 구진성 홍반은 호전되었다(Fig. 1B). 환자는 이후 별다른 이상 소견 보이지 않아 본원 신장내과 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

대부분의 구진성 점액증은 치명적이지는 않지만 만성적인 임상 경과를 보이고 극심한 소양증과 함께 홍반성 구진을 동반하는 것이 특징인 질환이다(4). 단클론성 감마혈

증과 갑상선 질환없이 극심한 소양증을 호소하는 환자에서 구진성 발진 부위 피부생검을 시행한 결과 진피 내 점액질 침착과 섬유아세포 증식을 보이면 구진성 점액증을 진단할 수 있다(6). 진피 내 점액질 성분은 콘드로이틴(chondroitin)와 헤파린(heparin)에 부착되어 있는 히알루론산(hyaluronic acid)으로 구성된 산성 점다당질이라고 하지만(7) 이러한 점액질 침착을 야기하는 원인에 대해서는 명확하게 규명되지는 못하였다. 구진성 점액증은 피부병변 단독으로 진단되기도 하지만 다양한 전신질환과 같이 동반되기도 한다. 관련성 있는 전신질환으로는 내분비 질환(갑상선 항진증, 갑상선 저하증), 악성종양(균상식육종), 감염성 질환(상기도 감염과 연관된 경화부종), 결체조직 질환(홍반성 루프스) 등이 있으며, 국내에서 보고된 문헌에서는 신장암, 담석증, 지루성 피부염, 림프종 등이 동반되었다고 보고하기도 하였다(8,9). 하지만, 국내에서 신장이식을 시행한 환자에서 나타나는 구진성 점액증의 증례는 보고된 바 없었다.

아직까지 구진성 점액증의 원인에 대해서는 명확하게 밝혀진 바는 없다. 많은 연구들에서 비정상적인 혈청 내의 IgG에 관하여 언급하고 있는데 이는 구진성 점액증 환자의 혈청이 섬유아세포를 증식시키고 DNA 합성을 촉진시킨다는 사실이 밝혀졌기 때문이다(10). 하지만, 이상단백질(paraprotein)을 혈청에서 제거한 후에도 섬유아세포의 증식이 멈추지 않는 점은 아직 밝혀지지 않은 혈청인자가 관여하고 있을 것이라는 점을 시사해준다(4). 이러한 모호한 발병 원인 때문에 아직까지는 만족할 만한 치료 방법이 확립되지 못한 것이 현실이고 단지 여러 가지 방법이 시도되고 있을 뿐이다. 더구나 국소적인 구진성 점액증은 특별한 치료 없이 자연 호전되는 경우도 있어서 적극적인 치료가 필요할 지에 대한 의구심이 들기도 한다. 하지만 소아 환자에서는 구진성 점액증이 자연 호전되는 경우가 종종 보고되고 있으나, 성인의 경우 자발적인 호전은 흔하지 않은 것으로 알려져 있기 때문에 구진성 점액증에 치료에 대한 연구는 지속되고 있다(5). 최근에는 병변 내 부신피질 호르몬 주입 및 전신 투여, 혈장 반출법과 항암제(mephalan) 또는 면역억제제(cyclophosphamide, CsA) 투여, 광화학 요법(photochemotherapy), Vit-A 제제 등의 치료가 효과가 있다는 보고들이 있다(9,11). 그러나 이러한 치료들 역시 그 효과에 대해서 아직까지는 장담할 수는 없다.

본 증례 환자는 장기적인 소양증을 호소하였고 고식적인 치료에도 반응이 없기 때문에 피부조직검사를 시행하여 구진성 점액증으로 진단받으나, 진단 후 구진성 점액증

에 대한 추가적인 치료에도 전혀 반응하지 않았다. 피부병변 치료를 위한 CsA 용량을 증량 하였고 구진성 점액증 확진 후에 추가적인 치료에도 불구하고 피부병변 및 소양증은 더욱 악화되어 CsA의 용량 증가와 구진성 점액증의 관련성을 고려하였다. 이러한 상황에서 CsA 용량을 100 mg/day까지 낮춘 후에 피부병변 및 소양증이 빠르게 호전되었다. 이로 미루어 CsA 용량이 구진성 점액증의 악화 및 호전과 관련이 있을지도 모른다는 추측을 하였다. 그러나 아직까지 신장이식 환자에서 흔히 사용되는 CsA이 구진성 점액증과 직접적인 관련성이 있다는 보고는 없다. 단지 CsA가 HT29-18N2 human colonic goblet cell line에서 세포 분화를 촉진시켜서 점액(mucin)이 포함된 분비 과립세포가 증가했다는 생체외(*in vitro*) 결과 보고만 있을 뿐이다(12). 오히려 신장이식과 관련 없는 환자에서 발생한 구진성 점액증을 CsA으로 치료된 사례가 있지만, 이때 사용한 CsA의 최대 용량은 100 mg/day이었다(13). 신장이식 환자에서 발생된 구진성 점액증 환자에 대한 국외 보고는 1예 뿐으로 이때는 치료를 하지 않고도 구진성 점액증이 자연 치유가 되었지만(5) CsA를 사용하고 있지 않았기 때문에 구진성 홍반과 CsA 용량 간의 관련성을 논의할 수 없다. 이러한 상황을 미루어 볼 때, CsA 용량과 구진성 홍반의 인과관계를 명확히 규명할 수 없다. 그렇지만 적어도 본 증례는 CsA 용량 조절이 고식적 치료에도 반응을 보이지 않는 구진성 홍반증을 가진 신장이식 환자에서 하나의 치료 수단이 될 수 있음을 제시한다 할 수 있다.

만성 콩팥병 환자에서 소양증을 동반한 피부질환은 대략 25%이지만(14), 신장이식 환자에서는 이에 대하여 조사된 바가 없다(15). 이러한 상황에서 비록 국내에 처음 보고하는 신장이식 환자에서 발생한 구진성 점액증 증례이지만, 그동안 이 질환에 대해서 간과하고 지나쳤을 가능성도 많을 것이다. 그러므로 신장이식 환자에서 안면부 혹은 사지 신축부에 구진성 홍반을 동반한 만성 소양감을 호소한다면, 구진성 점액증을 의심하여야 할 것이다. 또한 일반적인 구진성 점액증이 아닌 신장이식 환자에서 발생한 구진성 점액증의 경우에 고식적인 치료에도 반응을 잘 하지 않는다면, 악화인자로서 CsA 용량 조절을 고려할 것을 증례를 통하여 제시하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Dubreuilh W. Fibromes miliaris follicularis: sclerodemie consecutive. Arch Dermatol Syph 1906;7:569-70.
- 2) Arnold HL, Odom RB, James WD. Cutaneous focal

- mucinosis. In: Arnold HL; Odom RB; James WD; Andrews GC, eds. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 1990:186-93.
- 3) Maize J, Metcalf J. Metabolic diseases of the skin. In: Lever WF, Elder DE, eds. *Lever's histopathology of the skin*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:389.
 - 4) Dinneen AM, Dicken CH. Scleromyxedema. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:37-43.
 - 5) Braue A, Dolianitis C, Varigos G. Spontaneous resolution of facial papular mucinosis in a transplant patient. *Australas J Dermatol* 2008;49:164-6.
 - 6) Park J, Lee MG. A case of discrete papular mucinosis. *Korean J Dermatol* 2003;41:219-22.
 - 7) Truhan AP, Roenigk HH Jr. The cutaneous mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:1-18.
 - 8) Biro DE, Lynfield YC, Heilman ER. Papular mucinosis and human immunodeficiency virus infection. *Cutis* 1995;55:113-4.
 - 9) Won YH, Lee SC, Kim SJ, Jeon SD. A case of papular mucinosis. *Korean J Dermatol* 1999;37:917-21.
 - 10) Harper RA, Rispler J. Lichen myxedematosus serum stimulates human skin fibroblast proliferation. *Science* 1978;199:545-7.
 - 11) Allam M, Ghozzi M. Scleromyxedema: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol* 2013;5:168-75.
 - 12) Phillips TE, McHugh J, Moore CP. Cyclosporine has a direct effect on the differentiation of a mucin-secreting cell line. *J Cell Physiol* 2000;184:400-8.
 - 13) Saigoh S, Tashiro A, Fujita S, Matsui M, Shibata S, Takeshita H, et al. Successful treatment of intractable scleromyxedema with cyclosporin A. *Dermatology* 2003;207:410-1.
 - 14) Yates JE, Bleyer AJ, Yosipovitch G, Sanguenza OP, Murea M. Enigmatic pruritus in a kidney transplant patient. *Clin Kidney J* 2013;6:194-8.
 - 15) Akhyani M, Ganji MR, Samadi N, Khamesan B, Daneshpazhoo M. Pruritus in hemodialysis patients. *BMC Dermatol* 2005;5:7.