

Cutaneous Cryptococcosis Caused by Intravenous Line in Patient with Rheumatoid Arthritis

Seung Min Ryu¹, Doo Hyung Yoon¹,
Kyu Jin Chung², Joon Hyuk Choi³,
Sam-Guk Park¹

¹Department of Orthopedic Surgery, Yeungnam University Medical Center, Daegu, Korea

²Department of Plastic Surgery, Yeungnam University Medical Center, Daegu, Korea

³Department of Pathology, Yeungnam University Medical Center, Daegu, Korea

Primary cutaneous cryptococcosis is a fungal infection caused by *Cryptococcus neoformans* which is frequently occurred in the immunosuppressed host. The treatment of primary cutaneous cryptococcosis is mainly fluconazole, and the prognosis is relatively good. We report a case of primary cutaneous cryptococcosis due to intravenous line on the left forearm after lumbar stenosis surgery in a patient with rheumatoid arthritis, who finally underwent second, fourth, and fifth ray amputation.

Keywords: Cryptococcosis, Rheumatoid arthritis, Intravenous injection, Fluconazole, Amputation, Surgical flap

Received: July 4, 2017

Revised: [1] August 11, 2017
[2] August 15, 2017

Accepted: August 16, 2017

Correspondence to: Sam-Guk Park

Department of Orthopaedic Surgery, Yeungnam University Medical Center, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea

TEL: +82-53-620-3640

FAX: +82-53-628-4020

E-mail: radiorth@ynu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

크립토크코쿠스증(cryptococcosis)은 *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*)에 의해 발생하는 전신성 진균 질환으로 주로 호흡기를 통하여 감염이 된다¹. 피부의 침범은 전신성 크립토크코쿠스증의 약 10%–15%에서 볼 수 있으며², 병변이 피부에만 국한되어 있는 원발성 피부 크립토크코쿠스증은 드물다. 이러한 원발성 피부 크립토크코쿠스증은 흔히 여러 가지 종류의

외상으로 인하여 균이 피부를 뚫고 접촉되어 발생한다³.

국내에서는 피부에 국한된 원발성 피부 크립토크코쿠스증을 진단하고 항진균제를 치료를 시행하여 완치된 사례들이 다수 보고되었다^{4,5}. 한편 외국에서는 곤충에 물리거나 전갈에 쏘인 후 또는 주사바늘에 천자된 후에 원발성 피부 크립토크코쿠스증이 발생한 경우가 있었지만⁶, 국내에서는 뚜렷한 외상의 기왕력으로 인해 피부 크립토크코쿠스증이 발생하였다는 보고는 없었다. 저자들은 류마티스관절염을 앓고 있던 요추척

추관협착증 환자가 수술을 시행한 후 1개월 뒤에 정맥주사선 (intravenous line)에서 시작된 좌측 상완부 원발성 피부 크립 토코쿠스증으로 인해 괴사가 악화되어 제2, 4, 5수지 열 절단술(ray amputation)을 시행 받은 예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

54세 여자가 내원 5개월 전부터 우측 둔부에서 허벅지까지 통증이 있어서 본원 신경외과에서 수술을 계획하였다. 류마티스관절염을 13년전에 진단받고 지속적으로 methotrexate (7.5 mg/day), triamcinolone (2 mg/day)와 leflunomide (20 mg/day)를 복용하였다. 제3-4, 4-5 후방 요추체간유합술 (posterior lumbar interbody fusion)을 시행하였고, 수술 후 cefazoline sodium (1 g/day)을 7일 동안 투여하였다. 신경외과 수술 후 30일째, 창상 열개(wound dehiscence)가 발생하여

4일 뒤 신경외과에서 재봉합술을 시행하였다.

신경외과 수술 후 35일째, 좌측 상완에 정맥주사선 주위를 중심으로 홍반과 종창이 발생하여 정형외과에 협진의뢰가 왔고 항생제 치료를 하면서 경과를 관찰하자고 하였다. 검사 소견상 말초혈액검사에서 백혈구 10,760/ μ L (호중구 89.6%, 림프구 6.2%, 단핵구 2.1%, 호산구 0.6%)로 약간 증가하여 있었고, C-반응단백질은 10.07 mg/dL (정상, 0-0.5 mg/dL)로 증가하여 있었다. 항 HCV 항체와 항 HIV 항체는 음성이었다. 당시에 시행한 혈액과 소변배양 검사에서는 특이 소견이 관찰되지 않았고, 흉부 X선 촬영에서도 특이 소견이 관찰되지 않았다. 신경외과 수술 후 38일째, 점점 종창이 심해지고 삼출물이 발생하여 정형외과에서 전신마취하에 광범위하게 괴사조직 제거술을 시행하였고 수술 소견에서 다량의 육아조직 증식을 관찰하여 균 배양 검사와 조직검사를 시행하였다(Fig. 1).

정형외과 수술 후 3일째, 균 배양검사에서는 균이 동정되



Fig. 1. (A) Preoperative photo. Large painful ulcerations and widespread cellulitis originated from intravenous line in the left forearm. (B) Intraoperative photo shows massive granulomatous tissues around extensor tendons and muscles.

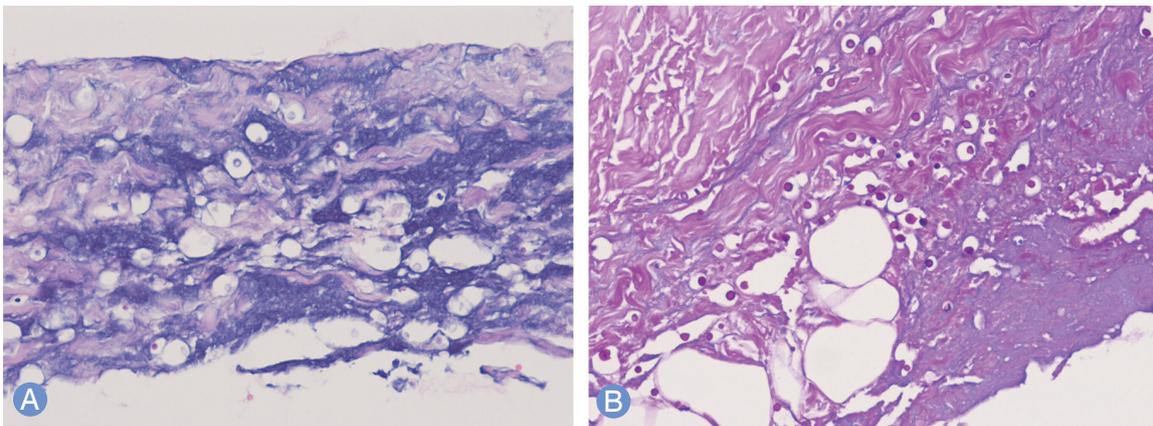


Fig. 2. (A) Histopathologic examination shows multiple round spores in necrotic tissue (H&E stain, \times 200). (B) PAS stain shows reddish round spores (PAS stain, \times 200).



Fig. 3. (A) Intraoperative photo shows that skin and subcutaneous tissues were removed extensively above the fascias of extensor muscles due to progressive necrosis (one month after photographing Fig. 1). **(B)** Postoperative simple radiograph. After the second to fifth extensor tendons were removed, the interphalangeal joints were temporarily fixed with the Kirschner wires.

지 않았지만, 수술 후 9일째, 조직검사에서 크립토코쿠스증이 진단되었다. 병변에서 시행한 조직검사상 hematoxylin and eosin 염색상 괴사조직에 원형의 포자들이 다수 관찰되었다 (Fig. 2A). Periodic acid-Schiff 염색에서 이러한 원형 포자들이 적색으로 더욱더 특징지어졌으며(Fig. 2B), mucicarmine 염색에서 포자를 둘러싸고 있는 험막이 적색으로 염색되는 것을 관찰하였다.

피부 크립토코쿠스증 진단 후 fluconazole (400 mg/day)를 지속적으로 투여하면서 경과를 관찰하였으나, 근육층 위로 피부와 피하조직은 괴사가 점점 진행되어 정형외과 첫 번째 수술 후 31일째, 제2, 3, 4, 5수지 신전건을 포함하여 광범위하게 괴사조직을 제거하였다(Fig. 3A). 수부 신전건을 제거하면서 지절간관절들을 K-강선을 이용하여 임시로 고정하였다 (Fig. 3B). 점점 괴사가 진행되었고 제4, 5수지에는 골수염 소견도 관찰되어, 정형외과 수술 후 45일째, 본원 성형외과와 협진하여 전완부에 피부 이식을 시행하고 정형외과에서 제4, 5수지 열 절단술을 시행 후 남은 수장측 피부를 이용하여 제3수지 수배부 결손 부위에 재활용 피판술(fillet flap)을 시행하였다. 정형외과 수술 후 59일째, 장무지 신전까지 노출된 피부 결손이 엄지 근위지골까지 넓어져서 제2수지 열절단술과 함께 재활용 피판술을 시행하였다(Fig. 4).

이후 척측 손목부위 피부 이식 경계에서 상처벌어짐이 있어 한차례 재봉합술을 시행하였고, 제1, 3수지를 이용하여 재활 치료를 시행하고 있다. 정형외과 수술 후 8개월 째, 엄지는 대



Fig. 4. Two months after orthopedic surgery, second ray was also amputated for wound healing. Local advancement flap was performed immediately.

립운동이 가능하며 엄지 대립운동과 제3수지를 이용하여 물병 크기의 물체는 잡을 수 있는 상태이다(Fig. 5).



Fig. 5. Eight months after orthopedic surgery. **(A)** The wound left hand was well healed, and the opposition of the thumb was possible. **(B)** Preservation of these 2 digits allowed to allow grasping large objects. **(C)** The wound of left forearm was also well healed. **(D)** Simple radiograph shows that second, fourth, and fifth rays were amputated.

고찰

크립토크쿠스증은 주로 스테로이드나 면역억제 치료를 받는 환자나 후천성 면역결핍증과 같은 기저질환이 있는 환자에서 기회감염으로 인해 주로 발생한다¹. 크립토크쿠스증은 *Cryptococcus* species에 의해서 발생하며 일차적으로 호흡기를 통하여 폐에 병소를 만들며 혈행성 전파를 통하여 전신감염이나 무증상 감염을 일으킨다. 한편 대부분의 피부 크립토크쿠스증은 전신 크립토크쿠스증에 의해 속발되지만, 드물게 원발로 피부에만 병변이 발생하는 경우도 있다. 원발성 피부 크립토크쿠스증은 주로 연조직염(cellulitis), 궤양(ulceration), 특히 표저(whitlow)양상을 보인다³. 본 증례의 경우도 스테로이드를 지속적으로 복용하던 류마티스관절염 환자에서 중추신경계나 폐에는 이상소견 없이 피부에 원발로 심한 연조직염과 궤양의 양상을 보였다.

원발성 피부 크립토크쿠스증의 감염 경로는 직접적인 외상에 의해 균이 직접 침투이다. 국내보고에서는 농사일에 종사 하던 사람⁷과 토목공사일을 하던 사람⁸이 뚜렷한 외상의 병력 없이 직업력에 의해서 수부의 원발성 크립토크쿠스 건초염과 원발성 피부 크립토크쿠스증이 발생한 것으로 추정된다는 보고는 있었으나, 주사로 인해 원발성 피부 크립토크쿠스증이 발생한 경우는 없었다. 본 증례의 경우는 정맥주사선 부위에서 피부 연조직염과 궤양이 점점 발생하여 주사로 인한 상처로 인해 접종된 것으로 판단된다.

원발성 피부 크립토크쿠스증은 피부 병소의 조직검사나 배양을 통하여 *C. neoformans* 감염을 확인한 후 최소한 4주간의 추적관찰 동안 전신적인 임상 증상이 없어야 진단이 가능하다⁹. 본 증례의 경우도 호흡기 등 다른 신체 부위에는 감염의 징후가 4주 이상의 기간 동안 없었고 병변이 좌측 상완의 피부에 국한되었으며 배양검사에서는 균주가 동정 되지 않았

지만, 조직 검사를 통해 크립토크쿠스증을 진단할 수 있었다. 특히 수술 후 9일째 조직 검사 결과에서 크립토크쿠스증을 진단하였지만, 수술 후 3일째 배양검사서 균주가 동정 되지 않은 것은 검체를 채취할 때 충분히 깊게 채취하지 않은 탓으로 추측된다. 배양검사서 균이 동정 되지 않아서 항진균제의 투여가 늦어진 점이 아쉬운 점이다.

원발성 피부 크립토크쿠스증의 치료는 fluconazole이나 intraconazole이 사용되고, 크립토크쿠스혈증(cryptococemia)이 동반된 경우에는 중추신경계 감염에 따라 치료를 해야 한다¹⁰. 하지만 정상 면역 환자에서 중추 신경계 침범이나, 폐 크립토크쿠스증, 크립토크쿠스혈증이 없을 때는 fluconazole 400 mg/day를 6개월간 투여하는 것이 좋다는 보고들이 있다¹⁰. 본 증례의 경우도 피부병변만 있는 원발성 피부 크립토크쿠스증 환자로 fluconazole 400 mg/day를 약 6주 동안 투여하였고, 이후 상처에서 시행한 균 배양 검사에서 Staphylococcus epidermidis가 동정되어 항생제를 1세대 cephalosporine계 항생제로 변경하였다.

국내에서 보고된 증례 중에서는 전완부에서 발생한 경우가 가장 많았고^{5,7}, 본 환자도 좌측 전완부에서 병변이 발생하였다. 이 증례 중에서는 치료를 거부한 경우를 제외하고는 fluconazole이나 intraconazole등의 항진균제로 완치가 되었다는 보고들만 있었다^{2,4,5,7,8}. 하지만 본 증례에서는 팔꿈치 상부에서 절단술을 고려할 정도로 병변이 심각하였고, 결국 다중 수지 열 절단술까지 시행 후에 병변의 진행이 중단되었다.

국내와 국외에 보고된 증례들보다 본 증례의 경우 예후가 나빴던 원인은 다음과 같은 몇 가지로 추측된다. 첫째, 생소한 병인으로 인해 단순한 연조직염으로 오인하고 일반 항생제를 쓰면서 경과관찰을 하였다. 하지만 즉시 수술적 처치를 고려하는 것은 힘든 결정이다. 둘째, 균 배양검사서 크립토크쿠스균이 검출되지 않고, 6일 뒤 조직검사서 크립토크쿠스증을 확진하여 항진균제의 투여가 늦어졌다. 크립토크쿠스균은 균 배양 배지에서 잘 자라는 균으로 수술장에서 조직 깊숙한 부위에서 검체를 채취하지 않아서 검출되지 않았던 것으로 추측된다. 셋째, 본 증례의 환자는 1차 의료기관에서 류마티스관절염으로 인해 스테로이드를 10년이상 복용하였으나 수술을 할 때 그러한 부분을 충분히 고려하지 않았다. 류마티스관절염 환자들은 수술을 결정할 때 합병증 등 위험성에 대해 충분히 고려해야 하겠다.

저자들은 류마티스관절염 치료를 위해 methotrexate, triamcinolone과 leflunomide를 사용하여 면역이 억제된 상태에서 좌측 상완에 정맥주사선 부위에서 감염이 발생한 원발성 피부 크립토크쿠스증 1예를 경험하였다. 면역이 억제된 환

자에서는 정맥주사선에서도 원발성 피부 크립토크쿠스증이 발생할 수 있고, 이로 인해 나쁜 예후를 보일 수 있는 점을 반드시 고려해야 할 것으로 판단하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Sarosi GA, Silberfarb PM, Tosh FE. Cutaneous cryptococcosis: a sentinel of disseminated disease. Arch Dermatol. 1971;104:1-3.
2. Shin DH, Kim KS, Lee JM, Choi JS, Kim KH. Primary cutaneous cryptococcosis. Ann Dermatol. 1999;11:27-9.
3. Neuville S, Dromer F, Morin O, et al. Primary cutaneous cryptococcosis: a distinct clinical entity. Clin Infect Dis. 2003;36:337-47.
4. Kim YG, Kim HW, Park HC, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Primary cutaneous cryptococcosis mimicking herpes zoster. Korean J Dermatol. 2013;51:343-7.
5. Ko YJ, Hong MH, Park CM, Moon HW, Hur M, Yun YM. Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with iatrogenic Cushing's syndrome: a case report and review of the literature. Korean J Clin Microbiol. 2012;15:70-3.
6. Revenga F, Paricio JF, Merino FJ, Nebreda T, Ramirez T, Martinez AM. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host: case report and review of the literature. Dermatology. 2002;204:145-9.
7. Kim JH, Shin DJ, Byun YS, Kim SW, Kim TE. Cryptococcal tenosynovitis of the hand in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. J Korean Soc Surg Hand. 2011;16:251-4.
8. Kim YJ, Seo SJ, Ro BI. A case of primary cutaneous cryptococcosis misdiagnosed as skin tuberculosis. Korean J Med Mycol. 2003;8:16-20.
9. Noble RC, Fajardo LF. Primary cutaneous cryptococcosis: review and morphologic study. Am J Clin Pathol. 1972;57:13-22.
10. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC, Paige EK, Bryant PA, Slavin MA. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in the haematology, oncology and intensive care setting, 2014. Intern Med J. 2014;44:1315-32.

류마티스관절염 환자에서 정맥주사선을 통하여 감염된 피부 크립토코쿠스증

류승민¹ · 윤두형¹ · 정규진² · 최준혁³ · 박삼국¹

¹영남대학교병원 정형외과, ²영남대학교병원 성형외과, ³영남대학교병원 병리과

원발성 피부 크립토코쿠스증은 *Cryptococcus neoformans*에 의한 진균감염으로 면역력이 억제된 경우에 주로 발생한다. 원발성 피부 크립토코쿠스증의 치료는 주로 fluconazole이 사용되고, 예후는 좋은 편이다. 저자들은 류마티스관절염을 앓고 있던 요추척추관협착증 환자가 수술을 시행한 후 정맥주사선에서 시작된 좌측 상완부 원발성 피부 크립토코쿠스증으로 인해 제2, 4, 5수지 열 절단술을 시행 받은 예를 경험하여 보고하고자 한다.

색인단어: 크립토코쿠스증, 류마티스관절염, 정맥주사, Fluconazole, 절단술, 피판

접수일 2017년 7월 4일 **수정일** 1차: 2017년 8월 11일, 2차: 2017년 8월 15일

게재확정일 2017년 8월 16일

교신저자 박삼국

대구시 남구 현촌로 170

영남대학교병원 정형외과

TEL 053-620-3640 FAX 053-628-4020

E-mail radiorth@ynu.ac.kr