

## 다발성 피부 병변을 보인 류마티스관절염 환자의 Sweet 증후군 1예

서영호 · 이영호 · 지종대 · 송관규 · 유서희 · 안젬마 · 최성재

고려대학교 의과대학 내과학교실 류마티스내과

### A Case of Sweet's Syndrome Associated with Rheumatoid Arthritis Involving Multiple Skin Lesions

Young Ho Seo, Young Ho Lee, Jong Dae Ji, Gwan Gyu Song,  
Seu Hee Yoo, Jemma Ahn, Sung Jae Choi

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,  
College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Sweet's syndrome is a neutrophilic dermatoses characterized by the abrupt onset of fever, leukocytosis and skin lesions that are infiltrated by neutrophils. Most skin lesions are in the form of erythematous tender papules or nodules, usually affecting the upper limbs, face or neck and histologically a dense perivascular infiltrate of neutrophils without vasculitis. Sweet's syndrome can be associated with several disorders, such as inflammatory bowel disease, malignant tumors, and autoimmune diseases in-

cluding rheumatoid arthritis. We report a case of Sweet's syndrome with associated rheumatoid arthritis. The patient had multiple skin lesions in her face, neck, both upper and lower extremities except trunk, and complained fever, chills and arthralgia. The result of skin biopsy showed mature neutrophil infiltration and leukocytoclasia of dermis without vasculitis, which was compatible with Sweet's syndrome.

**Key Words.** Sweet's syndrome, Rheumatoid arthritis

### 서 론

Sweet 증후군은 1964년 Sweet에 의해 처음 기술되었으며 (1), 발열과 호중구 증가증, 그리고 사지와, 안면 및 경부에 호발하는 동통성 홍반성 반이나 결절, 진피내의 호중구 침윤 등을 특징으로 한다 (2). 발병 원인은 아직 확실히 밝혀지지 않았지만 상부 호흡기 및 위장관에 발생한 감염과 염증성 대장염, 임신, 자가면역질환, 그리고 악성종양과 관련된 예들이 보고되고 있다 (3).

국내에서는 류마티스관절염에 동반되어 얼굴과 상부 체간에 발생한 소수의 경미한 피부 병변을 보인 Sweet 증후

군 1예가 보고된 적 있으나 (4), 저자들은 류마티스관절염으로 치료 중인 환자에서 체간을 제외한 전신에 광범위하게 발생하는 다발성의 심한 압통성 홍반을 보이는 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

환자: 69세 여자

주소: 얼굴과 상하지의 다발성 홍반

현병력: 3일 전부터 발생한 오한, 발열 및 얼굴과 상하지에 발생한 압통을 동반한 피부 병변으로 응급실 내원하였다.

<Received : March 31, 2012, Revised (1st: May 14, 2012, 2nd: June 13, 2012), Accepted : June 29, 2012>  
Corresponding to : Sung Jae Choi, Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Korea University Ansan Hospital, 123, Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 425-707, Korea. E-mail : csjmd@hotmail.com

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2013 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**가족력과 사회력:** 가족력은 특이사항 없었으며 음주와 흡연은 하지 않았다.

**과거력:** 환자는 2년 전 양 손의 3번째 근위지간관절(proximal interphalangeal joint, PIP)에 3개월 이상 지속된 통증과 부종 증상 호소하여 본원 류마티스내과 내원하였으며 검사 소견상 anti-CCP antibody 는 정상 수치였으나 류마티스 인자(rheumatoid factor, RF)가 50.9 IU/mL (기준치 <20 IU/mL)로 상승하였으며 CRP (hs)도 1.248 mg/dL (기준치 0.02~0.3 mg/dL)로 상승하였고 양 손의 X-ray 소견도 류마티스관절염에 합당한 소견 보여 류마티스관절염으로 진단되었다. 이후 본원 류마티스내과 외래에서 추적관찰 중으로 methotrexate (10 mg 주 1회)와 비스테로이드성 소염제(NSAID)를 복용하면서 류마티스관절염 증상은 잘 조절되고 있었으며 부신피질호르몬은 위장 장애 및 얼굴의 부종 증상 호소하여 진단 직후 일시적으로만 사용하였다. 그리고, 환자는 B 형 간염 보균자로 입원 전 외래에서 시행한 바이러스 항체 검사상 HBs Ag(+), HBs Ab(-), HBe Ag(-), HBe Ab(+), HBV bDNA 2,100 IU/mL이나 ALT 19 IU/L로 정상이고, AFP 8.93 ng/mL (기준치 0.6~7.0 ng/mL), 복부 초음파 소견상 경증의 지방간 및 담석 소견 보였으나 활동성 간염의 증거는 없어 경과관찰 중이었다. 또한 6개월 전부터 간헐적인 포도막염

증상을 보여 타병원 안과에서 스테로이드를 단기적으로 복용했던 과거력이 있으며 2개월 전에도 스테로이드를 복용하였으나 입원 시에는 복용하지 않고 있었으며 입원 시 특별한 앙금 증상도 호소하지 않고 있었다. 환자는 입원하기 전 methotrexate (10 mg 주 1회) 와 비스테로이드성 소염제를 복용하면서 외래 추적 관찰 중이었으며 한달 전 외래 진료 당시 압통 및 부종 증상을 보이는 관절 없이 낮은 질병 활성도를 유지하고 있었다.

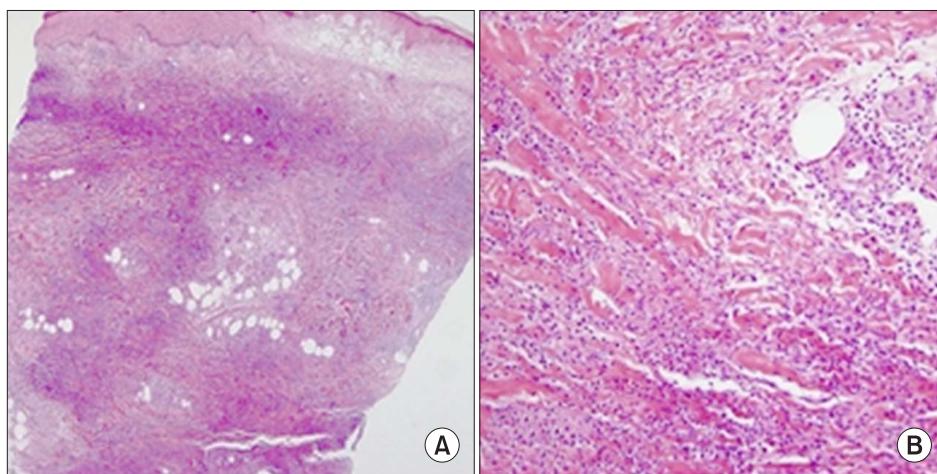
구강과 음부의 궤양은 없었으며 만성 염증성 요통의 병력도 없었다.

**이학적 소견:** 체온은 38.9°C, 맥박 104회/분, 혈압 113/72 mmHg였으며 몸통을 제외한 얼굴, 목, 상지와 하지에 압통을 동반한 다수의 흥반 및 구진이 관찰되었으며 왼 손 세 번째와 다섯 번째 PIP 관절의 부종, 통증, 압통 소견 보여 악화된 류마티스관절염 증상을 호소하고 있었다(Figure 1).

**검사 소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구 16,200/mm<sup>3</sup>, 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판수 260,000/mm<sup>3</sup>, ESR >120 mm/hr, CRP (hs) 12.280 mg/dL였다. 일반화학 검사에서 AST 42 IU/L, ALT 20 IU/L, bilirubin 1.18 mg/dL로 정상이었으며 류마티스인자(RF)는 60.0 IU/mL로 증가했다. 입원 후 시행한 바이러스 항체 검사에서도 HBs Ag 양성, HBs Ab



**Figure 1.** (A-C) Erythematous tender papule and nodule over face, neck, and both upper and lower extremities. (D) Improved joint lesions after steroid therapy.



**Figure 2.** (A) A diffuse infiltrate of neutrophils with leukocytoclasia in dermis (H&E,  $\times 40$ ), (B) An infiltration of predominantly neutrophils, yet no evidence of vasculitis (H&E,  $\times 200$ ).

음성 이었다.

**방사선학적 소견:** 흉부 X-선 검사에서 비특이적인 폐결절 소견이 관찰되어 결핵 및 류마티스관절염의 폐침범 등을 감별하기 위해 흉부 CT를 시행하였다. 흉부 CT 상에서는 비특이적인 간유리 음영이 좌폐하엽 일부에 국소적으로 관찰되었으나 감염이나 간질성 폐렴, 류마티스관절염의 폐침범 등을 시사하는 영상학적 소견은 보이지 않았으며 치료 후 시행한 흉부 X-선 검사에서도 특별한 변화는 보이지 않아 6개월 뒤 추적 검사하기로 하였다.

**병리 조직학적 소견:** 피부 병변의 조직 검사 상에서 백혈구 파괴증을 동반한 호중구 침윤이 피부의 진피에서 관찰되었으며 혈관염과 panniculitis 소견은 보이지 않았다(Figure 2).

**치료 및 경과:** 피부 병변에 대한 조직검사와 배양검사를 시행한 뒤 결과가 나오기 전 감염성 피부 질환 및 요로감염을 의심하여 경험적 항생제로 ceftriaxone을 1주간 주사로 투약하였으나 발열 증상 지속되었으며 피부 병변의 호전은 없었다. 혈액과 소변, 객담에서의 균배양 검사는 모두 음성이었으며 조직 검사 결과에서 Sweet 증후군에 합당한 결과가 나와 부신피질호르몬(prednisolone 50 mg/day) 경구투여 후 피부 병변 및 호중구 증가증은 호전 되었으며 더 이상 발열 증상도 보이지 않았고 왼 손 세 번째와 다섯번째 PIP 관절의 부종 및 통증도 호전되었다. 환자는 부신피질호르몬 투약 후 6일 만에 퇴원하였으며 이후 부신피질호르몬을 감량하여 유지하면서 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

Sweet 증후군은 1964년 Robert Sweet에 의해 발열과 혈액 내 호중구 증가증, 상하지, 얼굴과 목 등에 발생한 통통을 동반한 용기성반, 조직학적으로 진피내의 성숙 호중구 침윤을 동반한 증례를 보고하면서 알려 졌으며 1986년 Su와 Liu에 의해 진단기준이 다음과 같이 제시되었다 (5). Sweet 증후군의 진단은 2가지 주 진단 기준과 2가지 이상의 부진단 기준을 만족해야 하며 주 진단 기준은 1) 전형적인

피부 병변으로 동통성의 홍반성 또는 자색의 판이나 결절의 갑작스런 발진, 2) 피부 진피에 혈관염을 동반하지 않는 호중구의 침윤이며, 부 진단기준은 1) 비특이적인 호흡기, 소화기 감염, 혈액학적 질환, 임신, 내부 장기의 암, 만성 감염 혹은 자가면역질환과 같은 염증성 질환의 선행, 2) 발열, 또는 관절통의 동반, 3) 백혈구 증가증 또는 적혈구 침강속도가 50 mm/hr 이상, 4) 전신적인 스테로이드 치료로 잘 호전되는 것이다.

Sweet 증후군의 발병 원인은 현재까지 명확하지는 않으며 Petrozzi와 Warthan은 세균 항원을 진피 내 주사하였을 때 피부 병변이 생긴 것을 관찰하고 Sweet 증후군은 세균 항원이 항체와 결합하여 가용성 면역 복합체를 형성하고 보체계를 활성화시켜 다행히 백혈구의 화학주성을 유도하여 생기는 과민 반응이라고 설명하였다 (6). von den Driesch는 IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF 등과 같은 내인성 사이토카인의 부적절한 분비로 발생한다고 제안하였다 (7). Sweet 증후군은 류마티스관절염 외에도 전신홍반루푸스(SLE), 베체트병, 혼합결합조직병(Mixed connective tissue disease), 하시모토 갑상선염, 쇼그렌 증후군과 같은 자가면역 질환에 동반되어 나타날 수도 있다. 2000년 발표된 Sweet 증후군 환자들을 대상으로 한 국내 연구에 따르면 24명의 Sweet 증후군 환자 가운데 SLE가 1명, 베체트 병이 2명에서 동반된 것으로 보고되었으며 골수 이형성 증후군 및 혈액종양이 6명에서 동반되어 가장 많은 수를 보였다 (3).

Sweet 증후군은 크게 두 가지 군으로 분류할 수 있는데, 악성 종양과 관련되어 나타나는 군(Malignancy-Associated Sweet's Syndrome, MASS)과 악성 종양 이외의 다른 질환과 동반되거나 특발성으로 발생하는 군(Idiopathic Sweet's Syndrome, ISS)으로 나눌 수 있다 (8). 류마티스관절염과 동반된 Sweet 증후군은 1983년 Harary에 의해 보고되었으나 (9), 명확한 발병 원인은 밝혀지지 않았다. 류마티스관절염 환자에서 감별해야 할 피부 질환에는 괴저성 농피증

(pyoderma gangrenosum), 두드러기성 혈관염(urticular vasculitis), 장기 용기성 흥반(erythema elevatum diutinum), 류마티스성 호중구성 피부염(rheumatoid neutrophilic dermatoses) 등이 있으며 조직 검사상 호중구의 침윤이 있다는 공통점이 있다. 특히 Sweet 증후군과 피저성 농피증은 임상적으로 유사하며 같은 환자에서 동시에 또는 연속적으로 발생할 수 있어 여기에는 면역 복합체, 보체, 사이토카인 등이 중요한 역할을 할 것이라는 주장이 있다 (10,11).

Sweet 증후군과 피저성 농피증의 감별은 임상양상, 조직학적 소견이 유사하나 조직학적으로 현저한 호중구의 증가가 나타나고, 정맥과 모세혈관의 혈전, 동맥염, 출혈, 섬유소양괴사 등의 소견도 나타나는 백혈구 파괴성 혈관염이 피저성 농피증의 주된 조직 변화라는 주장이 있으며, Sweet 증후군에서는 이러한 혈관염의 증거가 없는 것이 진단 기준 중의 하나이므로, 중요한 감별요소로 이용될 수 있겠다.

본 증례에서도 저자들은 발열을 동반하며 체간을 제외한 전신에 광범위하게 발생한 다발성의 심한 압통성 흥반을 보이는 환자를 진료하였고 진단을 위해 피부 조직 검사를 시행하였으며 진피내의 호중구 침윤을 확인한 뒤 Sweet 증후군을 확진 할 수 있었다.

Sweet 증후군이 자가면역 질환에 동반되어 발생할 수 있다는 보고는 있으나 류마티스관절염과 동반된 Sweet 증후군의 증례가 흔치 않고 아직 Sweet 증후군의 발병 원인이 뚜렷하지 않아 류마티스관절염의 악화와 Sweet 증후군 발병 사이의 인과관계는 현재까지 명확하게 밝혀지지 않고 있다. 본 증례에서도 류마티스관절염의 악화와 Sweet 증후군의 발병은 동시에 이루어 졌으며 류마티스관절염의 악화 및 Sweet 증후군의 발병 원인에 대해서는 추가적인 연구가 더욱 필요하다고 하겠다.

이전에도 류마티스관절염과 관련된 Sweet 증후군 1예가 국내에 보고된 적은 있었다 (4). 하지만 이전의 증례가 체간과 상지 일부, 그리고 얼굴에 국한된 경증의 피부 병변을 보인데 비해 본 증례처럼 전신을 침범하는 다발성의 피부 병변을 보일 수도 있으며 류마티스관절염과 관련하여 발생한 Sweet 증후군의 증례가 흔치 않아 병변의 범위와 치료 반응의 상관관계에 대해 연구된 바는 없으나 동반된 질환과 상관없이 일반적으로 Sweet 증후군의 치료는 스테로이드를 전신적으로 투여하는 것이며, 치료 반응은 즉각적이고 효과적인 것으로 알려져 있다 (7). 치료 시작 용량은 prednisolone을 하루 40~60 mg 사용하고, 너무 급격한 감량을 할 경우 재발 가능성성이 있으므로 2~4주에 걸쳐 감

량하도록 추천된다. 하지만 전신적인 감염이 배제되지 않은 상황에서는 potassium iodide, colchicine, dapsone, clofazamine, cyclosporine, indomethacin, naproxen, doxycycline 등이 고려 될 수 있으며 이차 감염이 동반된 경우에는 항생제 치료를 통해 호전을 보일 수 있다 (12).

## 요 약

저자들은 류마티스관절염의 증상 악화와 동반되어 발생한 Sweet 증후군의 흔치 않은 증례를 경험하였으며 이전에도 류마티스관절염과 관련된 Sweet 증후군 1예가 국내에 보고된 적은 있었으나 이전의 증례가 체간과 상지 일부, 그리고 얼굴에 국한된 경증의 피부 병변을 보인데 비해 저자들은 전신에 발생하는 다발성의 전신 흥반성 피부 병변과 지속적인 발열 증상을 보이는 환자에서 피부 병변에 대한 조직검사를 통해 Sweet 증후군을 확진했던 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 증례보고 하는 바이다.

## References

1. Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol 1964;76:349-56.
2. Cohen PR, Almeida L, Kurzrock R. Acute febrile neutrophilic dermatosis. Am Fam Physician 1989;39:199-204.
3. Choi JH, Sung KJ, Ahn SJ, Jang KA, Moon KC, Koh JK. Clinical study of 24 cases with sweet's syndrome. Korean J Dermatol 2000;38:163-9.
4. Park YT, Jeong YS, Park TH, Yoo JH, Kim KJ. A case of sweet's syndrome associated with rheumatoid arthritis. Korean J Dermatol 2003;41:1686-8.
5. Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. Cutis 1986;37:167-74.
6. Petrozzi JW, Warthan TL. Sweet's syndrome: unique local response to streptococcal antigen. Cutis 1976;17:267-72.
7. von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) J Am Acad Dermatol 1994;31:535-56.
8. Chan HL, Lee YS, Kuo TT. Sweet's syndrome: clinicopathologic study of eleven cases. Int J Dermatol 1994;33:425-32.
9. Harary AM. Sweet's syndrome associated with rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 1983;143:1993-5.
10. Sitjas D, Puig L, Cuatrecasas M, De Moragas JM. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). Int J Dermatol 1993;32:261-8.
11. Delaporte E, Gaveau DJ, Piette FA, Bergoënd HA. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). Association with rheumatoid vasculitis. Arch Dermatol 1989;125:1101-4.
12. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a review of current treatment options. Am J Clin Dermatol 2002;3:117-31.