

유방암 환자에서 발생한 사이질육아종피부염

한가인¹, 김재왕²

¹제주대학교 의학전문대학원, ²제주대학교 의학전문대학원 피부과학교실

(Received May 15, 2017; Revised May 22, 2017; Accepted May 29, 2017)

Abstract

Interstitial granulomatous dermatitis occurring in the patient with breast cancer: report of one case and a review on interstitial granulomatous dermatitis

Ga-In Han¹, Jae-Wang Kim²

¹Jeju National University School of Medicine,

²Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Interstitial granulomatous dermatitis is a rare skin disorder in which there is a particular pattern of granulomatous inflammation associated with rheumatologic diseases, hematologic disorders or underlying malignancies. The most common clinical findings of interstitial granulomatous dermatitis are multiple erythematous papules or plaques occurring on the varied sites. Histopathologically, it is characterized by dense perivascular and interstitial histiocytic infiltration around focally degenerated collagen fibers in the reticular dermis. We present a case of interstitial granulomatous dermatitis occurring in the patient with breast cancer. (*J Med Life Sci* 2017;6(1):18–22)

Key Words : Interstitial granulomatous dermatitis, Breast cancer

서 론

사이질육아종피부염(interstitial granulomatous dermatitis)은 육아종성 염증을 나타내는 극히 드문 피부질환으로 각종 류마티스질환, 혈액학적 이상 혹은 내부 종양 등과 관련이 되어 발생한다¹⁾. 사이질육아종피부염의 대표적인 피부소견은 다양한 부위에 발병하는 다수의 홍반성 구진들 및 판이다²⁾. 피부병리학적으로 그물진피 전반에 걸쳐 혈관 주변이나 사이질(interstitium)을 따라 조직구가 조밀하게 증식하는데 특히 국소적으로 변질된 아교질섬유를 중심으로 조직구의 침윤이 저명하게 나타난다³⁾. 저자들은 유방암으로 치료 중인 47세 여성의 오른쪽 가슴 부위에 발생한 사이질육아종피부염을 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

47세 여성이 3개월 전부터 발병하여 점차 넓어지는 오른쪽 가슴의 홍반성 피부병태로 내원하였다. 환자는 가려움증이나 통증 등 자각증상을 호소하지 않았다. 환자는 1년 전 오른쪽 유방암으로 외과에서 유방부분절제술을 시행 받은 바 있으며, 이후 정기적으로 방사선치료를 시행 받고 있었다. 최근 외과에서 시행한 영상의학검사 등 제반 검사에서 재발이나 국소 및 원위 전이의 소견은 없으며, 환자의 전반 상태도 양호하였다. 피부병태는 유방부분절제술을 시행 받았던 절제부위 윗쪽 오른쪽 가슴에 경계가 명확한 다수의 원형 홍반성 판들이었으며, 오른쪽 유방 밑 주름에도 동일한 모양과 색조의 융합하는 홍반성 판들이 관찰되었다(Fig. 1). 결합조직질환의 가능성을 고려하여 류마티스인자, 항핵항체, 항Ro항체, 항DNA 항체, 항Smith 항체, ANCA, 항thyroglobulin 항체 등을 시행했으나 모두 음성이었다. 진단을 위해 시행한 피부병리조직검사에서 표피의 이상 소견은 없었으며, 그물진피 전반에 걸쳐 혈관 주변 및 아교질섬유다발 사이의 사이질을 따라 조밀한 조직구들의 침윤이 관찰되었다(Fig. 2A, 2B).

Correspondence to : Jae-Wang Kim
Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing Province, 63241, Republic of Korea
E-mail : rulid@jeju.ac.kr

고배율 시야에서는 뚜렷하고 크고 둥근 핵과 풍부한 다각형 세포질을 가진 성숙한 조직구들이 아교질섬유다발 사이에서 증식하고 있었다(Fig. 2C). 그물진피의 아교질섬유다발은 전반적으로 두껍게 경화된 소견을 보였으며, 일부에선 국소 변성을 보이고 그 주변에서 군집하며 에워싸는 조직구들이 관찰되었다. 점액 침착, 혈관염, 백혈구파괴, 호중구 및 호산구 침윤 등은 관찰되지 않았다. 면역조직화학검사에서 침윤세포들은 AE-1/AE-3, S-100, CD1a 등은 음성이었으며, CD68에 강양성 반응을 나타냈다. 이상의 소견으로 사이질육아종피부염으로 진단하고 국소 methylprednisolone acetate 크림을 바르도록 지시했으며, 진단 후 6개월째인 현재까지 경과를 관찰 중이다.



Figure 1. (A) Well-delineated, multiple erythematous circular plaques above the previous partial mastectomy sites.



Figure 1. (B) Coalescent erythematous plaques below her right residual breast.

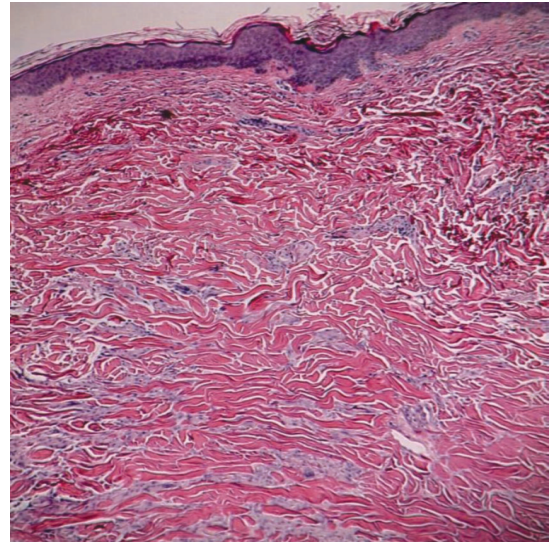


Figure 2. (A) Low-magnification view of cohesive perivascular & interstitial infiltration of histiocytes (H & E, X50).

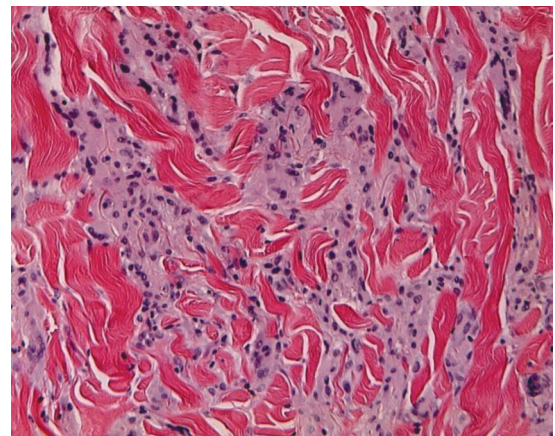


Figure 2. (B) Detail of laminated infiltrate with histiocytes amid thickened collagen fibers (H & E, X100).

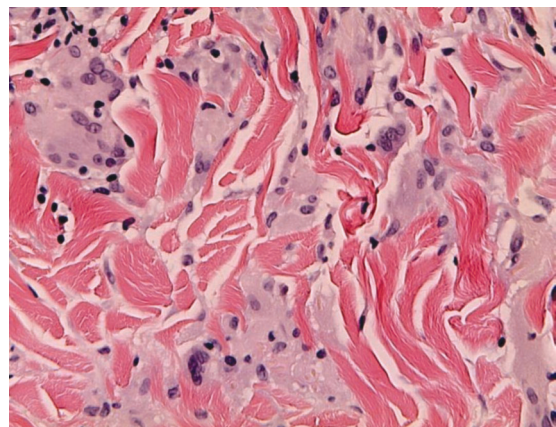


Figure 2. (C) A magnified view of palisaded histiocytes with round nuclei & prominent polygonal cytoplasm insinuated between collagen bundles of the deep dermis (H & E, X200).

고찰

사이질육아종피부염은 Ackerman syndrome(interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords & arthritis), interstitial granulomatous dermatitis with arthritis, interstitial granulomatous dermatitis with plaques, railway track dermatitis, linear rheumatoid nodule, linear subcutaneous bands in rheumatoid arthritis 등의 다양한 병명으로 불려온 드문 질환이다³⁾. 사이질육아종피부염은 평균 연령 58.5세의 중년 여성에 호발하며, 특히 류마티스관절염을 앓고 있는 여성에 흔하다^{1,4)}.

발병원인은 아직 명확하지 않으나 각종 자가면역질환이나 결합조직질환이 수반되는 것으로 보아 면역복합체의 진피 침착에 의한 과민반응이 의심된다^{3,4)}. 진피 혈관에 면역복합체가 침착되면 보체 및 호중구의 활성화가 이뤄지고 이것이 아교질섬유에 손상을 주어 일종의 자극에 대한 반응으로서 육아종 염증이 발생한다는 것이다⁴⁾. TNF(tumor necrosis factor)는 세포결합물질 유도, 혈관내피세포의 활성화, 혈관신생, 다른 염증 싸이토카인의 조절 등을 통해 육아종 염증반응의 시작과 지속에 관여할 것으로 추정한다⁵⁾.

사이질육아종피부염의 피부소견은 임상적으로 다양하게 나타나는데 주로 다발성으로서 대칭적으로 흉곽 바깥벽, 배, 등, 엉덩이 등 몸통이나 넓적다리 등 몸쪽 팔다리에 호발하는데^{3,4)}, 때로 팔 안쪽, 겨드랑이, 살고랑, 가슴 밑 등 접히는 부위에도 발병한다⁵⁾. 대부분 홍반성, 피부색, 자줏빛 혹은 과다색소침착된 다발성 구진, 판 혹은 결절들로 타원 혹은 원형으로 둥글거나, 고리모양이거나, 군집되거나, 띠 모양을 취하며, 수일 혹은 수개월에 걸쳐 모양과 크기가 바뀌면서 호전과 악화를 반복한다¹⁻³⁾. 육안소견으로는 경피증(morphea), 균상식육종(mycosis fungoides), 원심고리모양홍반(erythema annulare centrifugum), Well 증후군, 다형홍반(erythema multiforme) 등과도 유사하다. 대개 자각증상은 없으나 일부에선 가벼운 따가움증이나 가려움증을 호소한다³⁾. 몸통 바깥면이나 몸쪽 팔다리에서 표피 변화는 없으나 손으로 촉지되고, 길게 연장된 선모양 홍반성 피하피 혹은 진피선(linear erythematous palpable subcutaneous cords or dermal bands)은 소위 'rope sign'이라는 독특한 소견으로 과거에는 가장 질병 특이적인 피부소견으로 주목 받았으나 현재는 전체 환자의 10% 미만에서만 발견되는 흔하지 않은 소견으로 알려져 있다^{1,5)}. 이 환자에서는 피부병태의 자각증상은 없었으나 우측 가슴과 유방 밑 주름에 비대칭적으로 발생한 다수의 고리모양의 넓은 홍반성 판이기 때문에 대칭적으로 몸통에 발병하는 사이질육아종피부염의 일반적 양상과는 차이가 있었다.

사이질육아종피부염에 동반되는 질환들로 류마티스관절염이나 비류마티스관절염이 가장 많으며 손가락, 손목, 팔꿈치, 어깨 등의 대칭적인 관절염이나 관절통이 피부병태보다 선행하거나, 동시에 발견되거나, 그 이후에 나타나는데 전체 환자의 50%에선 피부병태가 선행한 후 관절염이 발견되거나 악화된다^{1,3)}. 특히 류마티스관절염 환자에서 고역가의 류마티스인자를 나타내거나 관

절염 증상이 심화될 시기에 사이질육아종피부염이 잘 발현한다고 한다^{4,6,7)}. Peroni 등¹⁾에 의하면 사이질육아종피부염 환자의 50%에서 관절통, 류마티스관절염, 척추관절염 등의 뚜렷한 관절 증상을 수반한다고 했다. 그 외에 전신홍반루푸스, 일차항인지질 증후군, 각종 전신 혈관염, 베체트병, 만성포도막염, 자가면역갑상샘염, 당뇨, 백반증, 자가면역간염, 규폐증(silicosis) 등을 수반한다^{3,4)}. 드물게 악성종양이 사이질육아종피부염에 동반될 수 있는데 폐암, 백혈병, 림프종, 유방암, 자궁내막암, 아랫인두 편평세포암, 식도 편평세포암 등이 다양하게 보고되었다³⁾. 본 환자에서는 류마티스인자, 항핵항체, 항DNA 항체, 항Smith 항체, ANCA, 항thyroglobulin 항체 등이 모두 음성이었고, 관절통을 동반하지 않아 류마티스관절염 등 결합조직질환을 동반하지 않았을 것으로 판단한다. 그러나 피부병태가 발생하기 1년전 오른쪽 유방암을 진단받고 유방부분절제술 및 방사선치료를 시행 받았고, 폐암, 유방암 등 고형암과 사이질육아종피부염간의 관련성이 보고되어 왔으므로 이 환자에서도 유방암과 연관되어 사이질육아종피부염이 발병했을 가능성을 추정해본다. 다만 현재까지 보고된 문헌 중 유방암과 관련되어 발생한 사이질육아종피부염 사례가 극히 희유하여 유방암을 동반한 사이질육아종피부염이 유방암 비동반군에 비해 유의하게 나타나는 임상적 특징 등은 확인할 수 없었다.

사이질육아종피부염은 조직학적으로 주로 진피 아랫쪽(1/2) 혹은 중간의 조밀한 조직구 증식을 동반하며 혈관 주변이나 아교질섬유다발 사이의 사이질로 침윤하는데 60%에서는 중심부의 변성된 아교질섬유에 수직방향으로 조직구들이 에워싸서 책상다리모양의 배열을 이룬다²⁾. 조직구들은 크고 둥근 핵과 저명한 핵소체, 다각형 혹은 입방형의 풍부한 세포질을 가지며, 때로 유사분열상을 보이거나 현저하지는 않다¹⁾. 중하부 진피의 비후된 아교질섬유다발 사이에 존재하는 조직구들은 특징적으로 CD68에 강양성을 나타낸다⁷⁾. 70%에서 아교질섬유 변성에 의한 생괴사(necrobiosis)를 동반하지만 전반적으로 아교질섬유의 변성은 심하지 않고 국소적으로만 관찰되는 것(piecemeal necrosis)이 특징이다²⁾. 아교질섬유 사이에 존재하는 조직구들은 때로 군집하여 'rosettes'를 형성하여 균질한 섬유 성분 가운데에 미세한 육아종을 형성한다⁶⁾. 때로 국소적으로 변성된 아교질섬유를 빈 공간이 에워싸서 'floating sign'이 관찰된다. 진피의 아교질섬유는 전반적으로 비후된 소견을 나타낸다^{3,4)}. 사이질이나 혈관 주변으로 림프구나 거대다핵조직구 등을 흔히 동반하며, 다양한 정도의 포식(phagocytosis)이 관찰된다^{4,5)}. 일반적으로 호산구나 호중구는 희박하며, 백혈구파괴, 혈관염 및 점액 침착 소견은 거의 발견되지 않는다^{1,3,5)}. 표피나 유두진피는 대개 정상 소견이다.

임상 및 조직학적으로 감별을 요하는 질환들로 사이질고리육아종(interstitial granuloma annulare), 사이질육아종약물반응(interstitial granulomatous drug reaction), 책상다리배열호중구육아종피부염(palisaded neutrophilic & granulomatous dermatitis, PNGD), 류마티스호중구피부병(rheumatoid neutrophilic dermatosis), 류마티스결절(rheumatoid nodule), 지방생괴사(necrobiosis lipoidica) 등이 있다. 사이질고리육아종은

주로 손발등의 굳집된 고리모양의 구진과 판으로 발견되며, 조직학적으로 육아종 염증이 상부 진피에 국한하며, 진피의 풍부하고 현저한 점액 침착이 특징으로 경미하고 국소적인 사이질 침윤만을 동반한다⁸⁾. 사이질육아종약물반응은 thalidomide, IL-1 길항제, trastuzumab, infliximab, adalimumab, etanercept 등 TNF- α 억제제, 이노제, β -차단제, 칼슘통로차단제, antiotensin 전환효소 억제제, 고지혈증 치료제, 항우울제, 항경련제, 항히스타민제, ganciclovir 등에 의해 발생하며, 팔, 다리, 피부주름 등에 고리모양 판으로 나타나는데 조직학적으로 표피 바닥층 공포화, 각질형성세포 괴사, 림프구의 세포외유출, 상부 진피의 태선모양 염증성 침윤, 호산구 침윤이 저명하다^{3,5)}. PNGD는 류마티스관절염이나 알레르기육아종증 및 다발혈관염(allergic granulomatosis with polyangiitis, Churg-Strauss syndrome) 환자에서 팔꿈치 등 상하지에 딱지를 수반한 배꼽모양(umbilicated)의 구진으로 나타나며, 자주 압통과 궤양을 동반하고, 조직학적으로는 진피 전층을 고루 침범하며, 조직구의 사이질 침윤 이외에 진피 전반에 걸친 호중구 침윤과 핵먼지(nuclear dust)가 뚜렷하며, 변성된 아교질 섬유 주변으로 책상다리배열 양상의 육아종 염증 소견이 보다 현저하고, 백혈구파괴, 백혈구파괴혈관염, 호산구 침윤, 변성된 아교질 섬유 주변으로 호산구가 에워싸는 불타는 형상(flame figures)이나 소위 Churg-Strauss 육아종 소견을 자주 동반한다^{3,8,10)}. 그러나 Coutinho 등²⁾은 사이질육아종피부염에서도 국소적 백혈구파괴, 호중구 침윤 등이 관찰되고 다소 중복되는 조직소견이 존재하므로 PNGD와 사이질육아종피부염이 동일한 임상병리학적 스펙트럼에 귀속되는 질환들이라고 주장하였다. 하지만 현재까지 PNGD는 사이질육아종피부염과는 상이한 별개의 질환이라는 견해가 주류를 이루고 있다¹¹⁾. 류마티스호중구피부병은 호중구의 진피 침윤과 백혈구파괴 소견은 저명하되 혈관염은 수반하지 않는다. 류마티스결절은 팔의 바깥면에 무증상 결절로 나타나는데 조직학적으로 피하지방에서 중심부 섬유괴사를 수반한 육아종이 존재하며, 균일한 붉은 색조의 아교질 섬유소변성, 핵파편, 호염기성 물질, 림프구, 호중구 등의 풍부한 염증 세포, 버팀질(stroma)의 혈관증식 및 섬유화가 흔하다^{8,11)}. 지방생괴사는 진피 전반의 책상다리 배열의 육아종 침윤, 저명한 생괴사, 거대다핵세포, 피하지방 및 하부진피의 섬유화 및 경화, 혈관벽의 비후, 형질세포 및 림프구 침윤 등을 동반한다¹¹⁾. 이 환자에서는 점액 침착, 혈관염, 백혈구파괴, 호중구 및 호산구 침윤, 현저한 생괴사, 경화, 혈관변화 등은 관찰되지 않아 전술한 감별 질환들의 가능성은 배제할 수 있었다. 끝으로 내부 장기의 고형암이 피부 전이를 했을 경우 고리모양육아종이나 사이질육아종피부염 양상의 조직소견을 나타낼 수 있는데 일부 세포는 뚜렷한 세포비정형성 없이 사이질 양상으로 침윤하므로 양성의 사이질 육아종 반응으로 오인할 수 있어 주의를 요한다⁹⁾. 본 환자는 유방암이 선행했고 오른쪽 유방암 인접부위에 피부병터가 나타났으나 조직소견상 전 현미경시야에서 비정형세포의 출현은 없었으며, 침윤세포 중 형태학적으로 생기원 상피세포를 추정할만한 세포가 관찰되지 않고 주된 조직소견이 성숙한 조직구의 증식으로서 유방암에 의한 피부전이의 가능성을 배제하였다.

사이질육아종피부염은 수개월 혹은 수년간 지속되며, 장기적 예후는 비교적 양호한 편이나 동반 질환에 따라 경과를 달라질 수 있다. 환자의 50% 이상에선 중증의 관절 파괴를 수반하므로 관절과 연관해서는 예후가 나쁠 수도 있다⁶⁾. 사이질육아종피부염 자체는 아무런 치료를 하지 않아도 일부에선 16개월 후 색소침착을 남기며 저절로 소멸되기도 하나 대개는 수년간 쾌유되지 않고 호전과 악화를 반복한다^{3,10)}. 사이질육아종피부염의 치료제로는 국소 스테로이드, 전신 스테로이드, dapsone, hydroxychloroquine, cyclosporine, methotrexate, 진통소염제, etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, tocilizumab(IL-6 수용체 길항제), 경정맥 면역글로불린-G, 협파장 UVB 자외선요법 등을 시도하지만 효과는 일정하지 않다^{3,4,6)}. 이들 치료방법 중 국소 스테로이드와 전신 스테로이드를 단독 혹은 병합하는 방법이 가장 많이 사용되고 있다⁴⁾. Infliximab, adalimumab, etanercept 등 TNF- α 억제제는 사이질육아종피부염을 완화시키는 치료제로 보고되기도 했지만 류마티스관절염 환자에서 사이질육아종약물반응을 유발시키는 약제이기도 하므로 사이질육아종피부염에서의 치료 효과에 대해선 지속적인 평가가 필요하다. 이 환자에선 국소 스테로이드 도포를 지시했으며, 앞으로 6개월이 경과한 시점에서 보다 진행되거나 변화가 없을 경우에는 hydroxychloroquine 등 경구 면역조절제를 시도해 볼 계획이다.

사이질육아종피부염은 특이한 피부소견과 함께 비교적 명확한 병리조직학적 소견을 나타내는 육아종 염증질환이나 동반질환에 대한 심도 있는 평가가 필요하다. 이 환자에서와 같이 유방암에 동반된 병례는 많지 않아 유사한 보고가 보다 집적된다면 고형암에 동반된 사이질육아종피부염 환자들이 다른 환자군에 비해 특이한 임상소견을 보이는지에 대한 연구 결과가 도출될 수 있을 것이다. 아울러 명확한 병인을 파악하려면 사이질육아종피부염이 악성종양에 대한 부신생물(paraneoplastic) 현상인지에 대한 연구도 병행해야 할 것이다.

참고문헌

- 1) Peroni A, Colato C, Schena D, Gisondi P, Girolomoni G. Interstitial granulomatous dermatitis: a distinct entity with characteristic histological and clinical pattern. *Br J Dermatol* 2012;166:775-783
- 2) Coutinho I, Pereira N, Gouveia M, Cardoso JC, Tellechea O. Interstitial granulomatous dermatitis: a clinicopathological study. *Am J Dermatopathol* 2015;37:614-619
- 3) Veronez IS, Dantas FL, Valente NY, Kakizaki P, Yasuda TH, Cunha Tdo A. Interstitial granulomatous dermatitis: rare cutaneous manifestation of rheumatoid arthritis. *An Bras Dermatol* 2015;90:391-393
- 4) Ahmed ZS, Joad S, Singh M, Bandagi SS. Interstitial granulomatous dermatitis successfully treated with etanercept. *Am J Case Rep* 2014;15:94-96

- 5) Patsatsi A, Kyriakou A, Triantafyllidou E, Sotiriadis D. Interstitial granulomatous dermatitis: another clinical variant. *Case Rep Dermatol* 2011;3:195-200
- 6) Comte C, Guillot B, Durand L, Picot E, Dereure O. Interstitial granulomatous dermatitis with arthritis: four cases. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:38-43
- 7) Kim YS, Lee JH, Lee JY, Park YM. Interstitial granulomatous dermatitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Dermatol* 2016;28:395-397
- 8) Ko CJ, Glusac EJ. Non-infectious granulomas. In: Elder DE, Elenitsas R, Rubin AI, Rosenbach M, Xu X, Murphy GF, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015:427-457
- 9) Hartman RI, Chu EY, Acker SM, James WD, Elenitsas R, Kovarik CL. Cutaneous metastases from visceral malignancies mimicking interstitial granulomatous processes: a report of 3 cases. *Am J Dermatopathol* 2013;35:601-605
- 10) Tomasini C, Pippione M. Interstitial granulomatous dermatitis with plaques. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:892-899
- 11) Verneuil L, Dompormartin A, Comoz F, Pasquier CJ, Leroy D. Interstitial granulomatous dermatitis with cutaneous cords and arthritis: a disorder associated with autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:286-291