

희귀한 비전형적인 피부소견을 보인 제2형 나반응 : 궤양병변

원영호¹, 김현우²

전남대학교 의과대학 피부과학교실¹, 국립소록도병원²

Rare atypical feature of type II lepra reaction with ulcerative skin lesion in a lepromatous leprosy patient

Young-Ho Won, M.D.¹ Hyun-Woo Kim²

Department of Dermatology, Chonnam University Medical School¹, Gwangju, Korea.
Sorokdo National Hospital²

Lepra reaction is an acute exacerbational status occurring in the chronic course of leprosy. Type 2 lepra reaction occur from multibacillus leprosy (such as BL or LL), which mediated by antigen-antibody immune complex deposited vasculitis, involving multiple organs, and usually associated with constitutional symptoms such as fever, malaise, joint pains. The skin lesions is characterized by painful and tender red papules or nodules on the skin, which also refers to erythema nodosum leprosum (ENL). Different rare atypical skin lesions of ENL have been reported such as bullous, ulcerative, necrotic, pustular, sweet syndrome like lesions in literature.

The 74 years old male patient with lepromatous leprosy presented as multiple crusted ulcers on the trunk and red edematous nodule on extremities and face. The histopathologic feature was typical for type 2 lepra lesion. Fite stain revealed large histiocytes containing well defined dense granular bacillus. This case was very rare and interesting because of unusual crusted ulcerative skin lesions combined with conventional ENL lesions and leprosy itself is rare in Korea these days.

※ Key Words : lepra reaction, type 2 reaction, ulceration

서론

한센병의 만성감염성 질환으로 피부, 신경, 내부장기등 다양한 장기를 침범하고, 숙주의 면역상태에 따라서, 임상적 발현이 다양하며 광범위한 일련의 범주에 넓게 분포한다. 즉 나종형나와 결핵양나, 그리고 type 1과 type

II lepra reaction과 같이 일련의 스펙트럼을 갖는다.^{1,2} 제2형 나반응은 나균이 많은 근결핵형나(borderline lepromatous leprosy, BL)와 나종형나(lepromatous leprosy, LL)에서 발생하며, 제3 과민반응인 항원-항체 면역복합체 침착에 의한 혈관염이 주소견이다.² 환자의 75%가 나종형나이며, 전체 나종

형나 환자의 20%, 근나종형나 환자의 10%에서 발생한다. ENL의 발생시기는 나종형나 환자의 50%에서 치료시작 처음 1년내에 발생한다.³ 제2형 나반응의 저명한 피부병변은 결절홍반의 특징적 병변인 압통성, 동통성, 홍반 결절이 하지만만이 아니라. 사지와 안면에 집단적으로 발생하며, 이것은 나병특유의 병변으로 나성 결절홍반(erythema nodosum leprosum, ENL)이라고 한다. 그러나 비전형적인 다양한 피부병변 즉 수포병변, 궤양병변, 괴사병변, 농포성 병변등이 희귀하게 나타날 수 있다.⁴ 본 논문은 나종형나 환자의 치료중 나타난 비전형적인 가피와 궤양 피부 ENL병변을 보고하는 바이다.

증 례

환자는 74세 남자로서 약 2년전에 처음 나종형나로 발견되었으며, 당시 세균지수는 4+였다. 그 동안 dapsone, rifampicin, lamprene으로 구성된 MDT(multidrug therapy)받고 있었으며, 최근에 또한 당뇨병 치료약을 동시에 복용중이었다. 환자는 수일 전부터 발열, 관절통과 함께 피부발진이 나타났으며, 검사상 백혈구 15,500/mm³, 헤모글로브린 6.3g/dl, Ferritin 1200ng/ml의 소견을 보여. 약물발진 또는 still's disease를 의심하여 본원에 의뢰되었다.

내원시 신체검사에서 흉부에 가피와 불규칙한 다양한 궤양들이 다수 있었으며(Fig 1), 등에 타원형 홍반 판 또는 결절이 피부선을 대칭으로 분포하였다(Fig 2), 안면과 상지에는 부종성의 홍반성 판이 관찰되었다(Fig 3). 내원시

※ 교신저자 : 원영호

전자우편 : yhwon@chonnam.ac.kr

주 소 : 광주광역시 동구 제봉로 42

전남대병원 피부과(062-220-6681)

검사에서 ANA+, ferritin 3172ng/ml(4.6~274), transferin 119mg/dl(200~360) WBC 22,600/mm³, 림프구 2.6%, 호중구 94.7%였으며, 처음 보다 다소 악화된 소견을 보였다.

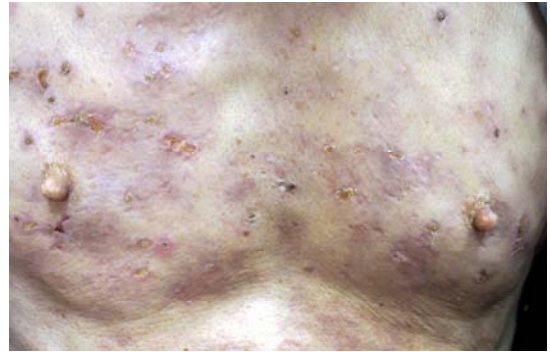


Fig 1. Crusted and ulcerative skin lesion on the trunk.

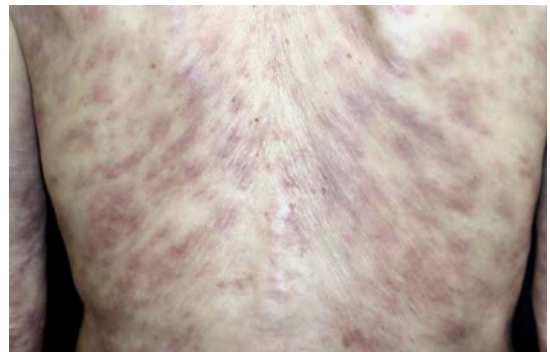


Fig 2. Reddish edematous plaque or nodules along the skin line on the back.



Fig 3. Edematous erythematous nodules with central tiny vesicles on the cheek

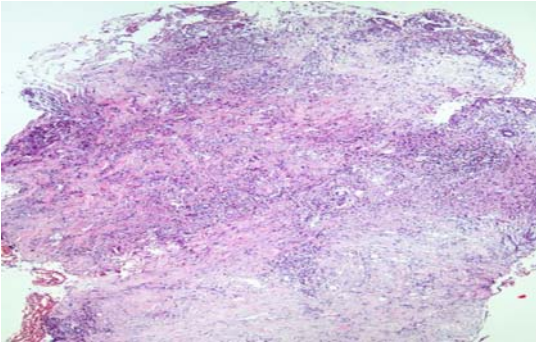


Fig 4. Histopathology findings of ulcerative lesion reveal loss of epidermis, dense infiltrate in upper dermis and fibrosis in low dermis.(H&E stain)

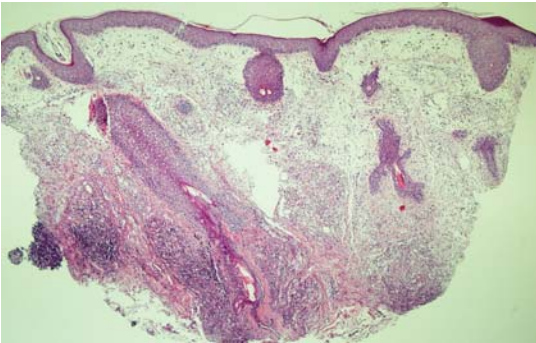


Fig 5. Histopathologic findings of erythematous edematous nodule show diffuse edema in upper dermis, and dense patch or peri-appendageal infiltrate in low dermis and subcutis.

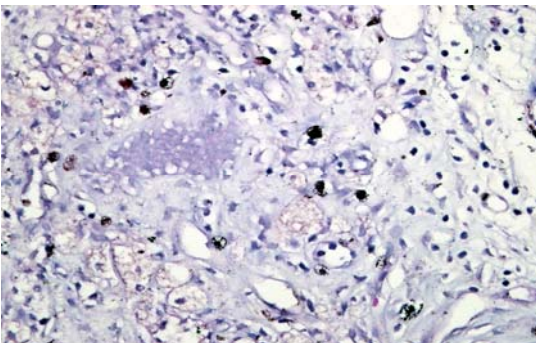


Fig 6. A dense compact granules (globi) in large foamy histiocytes in Fite-Farraco stains(a modifications of the Ziehl-Neelsen method).

흉부의 표재성 궤양의 조직검사 소견은 표피 소실과 가피형성, 혈관염증침윤, 하부 진피의 섬유화 소견이 관찰되었다(Fig 4). 안면의 부종성 결절에서는 전형적인 top-down 패턴의 염증침윤을 보였다. 즉 상부진피의 부종과 호중구 및 림프구 침윤 그리고 하부 진피로 갈수록 혈관주변과 피부 부속기 주변에 조밀한 염증침윤의 소견을 보였다(Fig 5). 양자 모두에서 국소적으로 foamy histiocyte를 포함한 육아종 소견을 보였다. 나균 염색을 위하여 Fite-Farraco stains (a modifications of the Ziehl-Neelsen method)에서는 조직구의 세포질내에 밀집된 과립상의 세균이 관찰되었다(Fig 6). 임상 및 조직소견으로 ENL로 진단하였다. Dapson 100mg/day, rifampicin 600mg/day, lamprone 50mg/day로 구성된 MDT(multidrug therapy)를 유지하였다. Thalidomide는 증상에 따라서 100mg-200mg 사용하였다. 경구 스테로이드는 처음 1일 60mg에서 시작하여 약 4개월에 걸쳐서 점차적으로 감량하였다. 전신증상은 완전 소멸되었으나, 몸통의 피부궤양병변은 표재성 반흔을 남겼다. 기타 병변은 약한 색소침착을 보였다.

고 찰

나반응은 한센병이 장기간에 걸쳐서 진행되는 동안에 급성악화의 전신증상과 피부증상이 발생할 때 사용된다. 제1형은 숙주의 대식세포에서 면역회피를 통하여 장기간 사멸되지 않은 *M. lepra*균에 대한 세포면역 반응의 활성화이며, 호전상태를 보이는 역전반응(reversal reaction)과 악화되는 하향반응이 있다.¹

제2형 반응의 피부병변은 통상의 홍반결절과

일부 임상증상과 조직조건이 유사하지만 한센병의 나병특이적 반응이다. 환자의 말초혈액과 다양한 조직에서 면역복합체 침착이 발견되며, 복합체 내에 *M. lepra* 항원이 70%에서 검출된다.¹ 나종형나는 lepromine음성이므로 나균에 대한 지연과민반응이 결핍되어 있다고 간주되나, 세포매개면역이 ENL의 발생에도 관여한다는 최근의 보고가 있다.² ENL은 세균지수(bacterial index)가 4이상 높은 환자에서 일어나므로 세균량이 중요한 위험인자이다.⁵ 따라서 나종형나에서 가장 흔하여, 증례의 75%가 LL형이며, LL의 20%, BL의 10%에서 발생한다.⁶ LL 환자의 50%는 치료시작 처음 1년내에 발생하지만, 대부분은 한센병진단 후 2~3년에 발생한다.⁷ ENL의 피부병변은 제1형 반응과 달리, 기존의 병변부위가 아니라. 정상피부에 발생하며, 발생부위는 통상의 결절홍반은 하지 정강이에 국한되지만, 하지의 신축부와 허벅지에 호발하고, 절반에서는 안면에도 발생한다. 본 증례에서도 안면을 침범하였고, 색소침착을 보이며 호전되었다. 비전형적으로 제2형 반응은 홍반결절 이외에 다양한 모양으로 나타날 수 있다. 즉 과녁모양, 수포성,⁸ 농포,⁹ 궤양,¹⁰ 괴사,¹¹ 스위트증후군,¹² 망상청피반¹³ 등등 다양하므로 다른 질환으로 흔히 오인된다. 본 증례에서는 체간에 가피와 궤양을 보였고, 반흔을 남겼다. 전신증상으로 발열과 식욕부진, 오한이 동반되며, 피부이외 장가 침범의 증상을 보인다. 관절통과 관절염이 가장 흔하지만, 결막염, 각막염, 홍채염, 신경염, 활액막염, 신장염, 간비장비대, 고환염, 림프절증 등이 동반될 수 있다. ENL은 나병의 경과 중에 산발적으로 때때로 발생하지만, 지속적으로(6개월 또는 수년간) 발생하기도 한다.¹⁴ 이런 경우에 피부는 섬유

화 때문에 갈색의 경변을 만든다. 본 환자에서도 임상 및 조직학적으로 섬유화가 관찰되었는데 반응이 지속적으로 진행된 것으로 생각된다. ENL은 특별한 악화인자 없이도 발생하지만, 임신이나 화농성감염에 의하여 촉발되기도 한다.

조직조건 특징적 패턴은 저배율에서의 "bottom-heavy" pattern으로 유두진피에는 침윤이 적지만, 하부 진피나 피하에서는 침윤이 강하게 나타나서, 부위에 따라 염증세포 침윤의 차이를 보인다. 본 환자에서도 특징적 조건이 관찰되었다. 또 다른 조건은 유두진피에 극심한 부종을 가진 "pan-dermal infiltrate" 즉 진피전판에 걸쳐 균등하게 침윤조건을 보이는 것이다. 호중구는 가장 중요한 세포로 특히 3일이내의 병변에는 대부분을 차지하고, 3~4일 경과되면 호중구, 림프구, 형질세포가 균등하게 발견되고, 비만세포가 출현한다. 만성병변에서는 림프구가 증가된다.¹⁵ 백혈구파쇄혈관염이 주된 소견이며, 그 외 지방층염과 섬유화가 관찰된다. 혈액검사서 본 환자에서처럼 호중구성 백혈구증가증, 헤모글로브린 감소가 자주 관찰된다. 혈청 ferritin은 나반응에서 상승될 수 있기 때문에 still's disease와 구별해야 한다.¹⁶ 그 외 ESR과 C-reactive protein이 증가된다.

ENL의 증상이 경하면 진통제로 치료한다. 전신 스테로이드(0.5~1mg/kg/day)는 효과적이지만 합병증으로 장기간 사용이 어렵다. Thalidomide는 TNF를 억제하며, 대부분에서 신속한 효과를 보인다. 초기 권장용량은 400mg/day(50kg 이상의 체중)이다. 그러나 고용량은 진정효과가 매우 크고, CNS 부작용이 있어서, 가능한 단기간 사용한다. 통상 100~200mg/day으로 사용한다. 기형 유발물

질이기에 때문에 WHO에서는 사용을 권장하지 않고 있다.¹⁷

Clofazimine(300mg/day)이 단독으로 사용되기도 하고, 경구 스테로이드 또는 thalidomide의 용량을 줄이기 위하여 사용된다. pentoxifylline의 단독사용은 효과가 낮으므로 증상이 경한 경우에 고려한다. 또는 pentoxifylline(400~800mg twice a day)과 clofazimine(300mg/day) 양자의 복합치료가 사용되기도 한다.^{1,18} 요약하면, 본 증례는 가피, 궤양의 피부병변을 동반한 비전형적인 희귀한 제2형 나반응으로서 2차 세균감염 등의 합병증으로 사망할 수도 있으며 예후가 비교적 불량하므로 조기진단과 주의가 요망되어 보고하는 바이다.

참고문헌

1. James WD, Berger TG, Elaston DMD. Andrew's diseases of the skin. 11th ed. Philadelphia : WB Saunders, 2011:341-343.
2. Degang Y, Nakamura K, Akama T, Ishido Y, Luo Y, Ishii N, et al. Leprosy as a model of immunity. *Future Microbiol.* 2014;9:43-54.
3. Walker SL, Lockwood DN. *Leprosy. Clin. Dermatol.* 2007;25:165-172.
4. Vijendran P, Verma R, Vasudevan B, Mitra D, Badad A, Neema S. Rare atypical presentations in Type 2 lepra reaction : a case series. *Int J Dermatol.* 2014;53:323-326.
5. Pocaterra L, Jain S, Reddy R et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum : an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006;74:868-879.
6. Walker SL, Lockwood DN. *Leprosy. Clin. Dermatol.* 2007;25:165-172.
7. Saunderson P, Gebre S, Byass P. ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia : incidence and risk factors. *Lepr. Rev.* 2000;71:318-324.
8. Sethuraman G, Jeevan D, Srinivas CR, et al. Bullous erythema nodosum leprosum (bullous type II reaction). *Int J Dermatol.* 2002;41:362-364
9. Pavithran K. Subcorneal pustular dermatosis in type 2 lepra reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992;60:89-91.
10. Vijendran P, Verma R, Vasudevan B, Mitra D, Badad A, Neema S. Rare atypical presentations in Type 2 lepra reaction: a case series. *Int J Dermatol.* 2014;53:323-326.
11. Tournalaki A, Marzano AV, Gianotti R, Fiallo P, Nunzi E, Alessi E. Necrotic erythema nodosum leprosum as the first manifestation of borderline lepromatous leprosy. *Arch Dermatol.* 2008;144:818-20.
12. Kou TT, Chan HL. Severe reactional state in lepromatous leprosy simulating Sweet's syndrome. *Int J Dermatol* 1987;26:518-520.
13. Naveen KN, Athanikar SB, Hegde SP, Athanikar VS. Livedo reticularis in type 2 lepra reaction : A rare presentation. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5:182-4
14. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions : 15 years experience from north India. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.* 2004;72:

125-133.

15. Kahawita IP, Lockwood DN. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2008;102:329-337.
16. Saha K, Rao KN, Kashyap A, Sehgal VN, Agrawal SK. Serum ferritin in lepra reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1989;57:867-70
17. Jakeman P, Smith WCS. Thalidomide in leprosy reaction. *Lancet.* 1994;343:432-433.
18. Roy K, Sil A, Das NK, Bandyopadhyay D. Effectiveness and safety of clofazimine and pentoxifylline in type 2 lepra reaction : a double-blind, randomized, controlled study. *Int J Dermatol.* 2015;54:1325-32.