

건선에 동반된 림프부종 1예

중앙보훈병원 내과

양서영 · 김도영 · 임현정 · 김현목 · 정수철 · 김혜원 · 문경협

A Case of Lymphedema Associated with Psoriasis

Seo Young Yang, Do Young Kim, Hyunjeong Im, Hyeonmok Kim, Soo Chul Jung, Hye Won Kim, and Kyoung Hyoub Moon

Department of Internal Medicine, Veterans Health Service Medical Center, Seoul, Korea

Lymphedema is a rare but known complication of psoriatic arthritis and other inflammatory arthritides. Only a few cases associated with psoriatic arthritis have been reported, but none showed psoriasis was the sole factor. The precise etiology is, as yet, unknown, but many different mechanisms are likely to cause lymphedema in psoriatic arthritis, such as lymphatic vascular damage and perilymphatic accumulation of inflammatory material. Various immunosuppressive drugs have been assessed in treating this condition. Here, we report the case of an 85-year-old man with psoriasis presenting with a rare complication of bilateral lymphedema in the lower extremities. Lymphedema as well as psoriasis improved with cyclosporine. (Korean J Med 2014;87:115-119)

Keywords: Lymphedema, arthritis; Psoriatic; Psoriasis; Cyclosporine

서 론

림프부종은 주로 2차적, 후천적인 원인으로 발생하는 드문 질환으로 유방암이나 악성 흑색종 등의 수술 및 방사선 치료 후에 주로 발병하며 그 외에는 열대지방에서 흔한 사상충증 감염에 의한 경우가 대부분으로 알려져 있다. 또한 염증성 관절염과 동반되어 보고되기도 하는데, 류마티스 관절염과의 관련성이 잘 알려져 있고[1] 드물게 건선성 관절염과 동반된 림프부종도 수 예가 보고되어 있다[2-8]. 국내에서

는 없었으나 해외의 증례보고에 의하면 건선과 동반되어 림프부종이 나타난 수십 개의 예의 환자들에서 모두 상지의 부종을 보였고 건선성 관절염이 동반되어 있었으며 약 50%의 환자에서는 양측성으로 나타났다[2,4].

이에 저자들은 심한 건선을 앓고 있는 85세 남자 환자에서 하지의 양측성 림프부종을 의심하여 림프신티그라피와 자기공명영상으로 진단하고 사이클로스포린 및 저용량 스테로이드 요법으로 건선 피부염과 림프부종이 호전된 증례 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

Received: 2013. 5. 3

Revised: 2013. 9. 1

Accepted: 2013. 10. 28

Correspondence to Hye Won Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Veterans Health Service Medical Center, 53 Jinhwangdo-ro 61-gil, Gangdong-gu, Seoul 134-791, Korea

Tel: +82-2-2225-4369, Fax: +82-2-2225-4149, E-mail: dian98@empas.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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

증 례

환 자: 85세 남자

주 소: 양측하지 함요부종 및 허약감

현병력: 내원 1-2개월 전부터 양측 다리 함요부종이 생겼으며 특별한 치료 없이 지내던 중 점차 보행이 불가능할 정도로 증상이 악화되어 내원

가족력: 특이사항 없었다.

과거력: 30년 전 본원 피부과에서 진단된 심상선 건선으로 수년간 자외선 치료 및 국소 스테로이드와 항히스타민 연고 치료를 받았으며 호전과 악화를 반복하였다. 고혈압과 만성신부전(4기)으로 tanatril, thiazide 복용 중이었다. 척추협착증으로 만성 요통이 있으나 특별한 치료 없이 지냈다. 림프부종을 유발할 악성 종양 및 수술병력 없었다.

사회력: 흡연력 및 음주력은 없었다.

신체 검사 소견: 입원 당시 혈압 147/69 mmHg, 맥박 68회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.6°C였고 이학적 검사상 만성 병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 흉부 및 복부 검사에서 이상소견은 없었다. 양측 하지에 함요부종이 관찰되었으며 비늘로 뒤덮인 위축성 피부 병변들이 보였다(Fig. 1A). 건선 관절염을 의심할 만한 소견이나 관절통은 호소하지 않았다.

검사실 소견: 말초 혈구 검사에서 백혈구 8,770/mm³ (다핵구 71%, 임파구 18%, 단핵구 8.4%), 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판 182,000/mm³, 적혈구침강속도 10 mm/hr, 프로트롬빈시간은 INR 1.05, 활성화부분트롬보플라스틴시간 31.7초(정상범위 28-40초)이었다. 혈청 생화학 검사에서 AST 18 IU/L, ALT 18 IU/L, 혈청 총 단백질 6.3 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, 크레아티닌 2.5 mg/dL였으며 C-반응성 단백질은 16.24 mg/dL(정상범위 0-1.2 mg/dL)였다. 류마티스 인자, HLA B27, 항핵항

체는 모두 음성이었고, 갑상선 기능 검사는 정상 소견을 보였다.

영상학적 소견: 단순 흉부 촬영은 정상 소견이었으며, 양측 하지 자기공명영상에서 림프부종을 시사하는 피하 연부 조직의 미만성 부종성 변화와 비정상적인 체액 축적이 관찰되었으나 다른 구조적인 이상은 관찰되지 않았다. 골반 자기공명영상 검사에서도 특이소견은 관찰되지 않았다. 림프관 배액 확인을 위해 림프신티그라피를 시행하였으며 좌측 주 림프관과 좌측 장골서혜부 림프절의 Tc-99m phytate의 섭취가 현저히 감소되어 있어 좌측 하지의 전반적인 림프계 기능 저하를 의심할 수 있었다. 우측 하지의 주 림프관은 잘 관찰되었으나 슬관절 하방으로 측부 림프관이 많이 관찰되어 슬관절 아래 부위에서 부분적인 림프관 폐색을 의심할 만한 소견이 보였다(Fig. 2). 양쪽 하지의 색 도플러 검사에서는 우측 슬와정맥에 단분절 심부정맥 혈전증이 관찰되었으

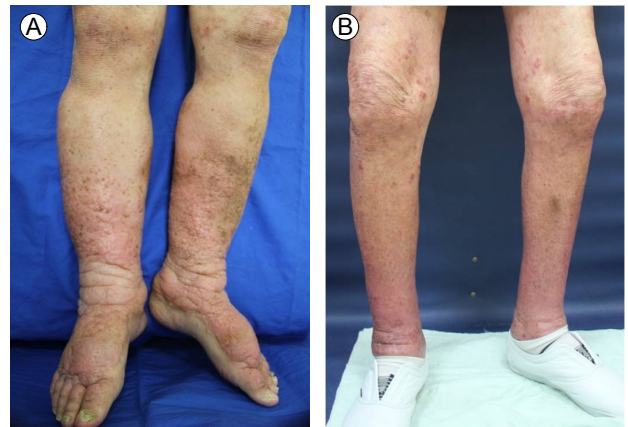


Figure 1. (A) Initial presentation of scaly, atrophic skin changes with marked swelling in both lower limbs. (B) Significant improvement of lymphedema was seen 3 months after treatment.

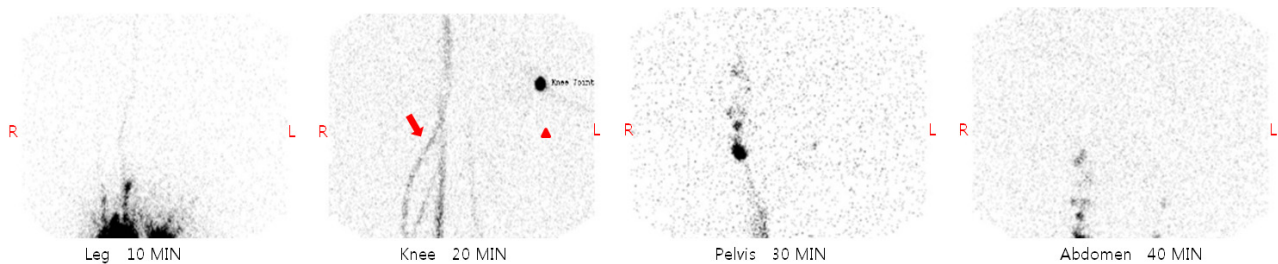


Figure 2. Lymphoscintigraphy showed markedly decreased uptake in the left main lymphatic vessel and left ilioinguinal lymph nodes (arrowhead). The right main lymphatic vessel showed normal uptake but with several collateral lymphatic vessels below the knee joint (arrow).

며 양측 대퇴정맥과 좌측 슬와정맥은 정상이었다.

치료 및 경과: 심부정맥 혈전증에 대하여 저분자량 헤파린을 시작하였고 이후 와파린으로 변경하였으며 당시부터 이노제(furosemide 40 mg)를 하루 2회 투여하기 시작하였다. 이후로는 매일 환자의 하지 둘레를 허벅지와 종아리의 일정한 부위에 표시하여 측정하였으며 허벅지와 종아리는 각각 우측 45.2/36.8 cm, 좌측은 44/35 cm로 관찰되었다. 혈전 용해 치료와 이노제 투여를 시작한 뒤 2주 동안 하지의 둘레와 환자의 증상 변화는 없었다. 우측 하지의 림프부종은 슬와정맥에 생긴 심부정맥 혈전증에 의한 영향도 배제할 수 없었으나 우측 슬관절 근위부까지 림프부종이 관찰되고 발병 시기 및 양상이 양측 하지가 동일하여 양측 모두 건선에 의한 만성 전신성 염증반응에 의해 나타난 것으로 생각되었다. 이에 면역억제제 투여를 결정하였다.

환자가 만성신부전 4기인 상태임을 고려하여 사이클로스포린 용량을 감량하여 100 mg을 하루 2회로 투여하고 대신 저용량 스테로이드를 하루 10 mg 추가하여 유지하였다. 사이클로스포린 수치는 50 ng/mL로 다소 낮게 체크되었으나 치료 2주 경과 후 양측 하지의 함요부종이 호전되어 하지의 둘레가 감소하기 시작했다. 면역억제제 투여를 시작한지 한 달 뒤 우측(허벅지/종아리), 좌측(허벅지/종아리)의 하지 둘레는 41.5/32 cm, 43/33.3 cm였으며 환자가 보행이 가능할 정도로 함요부종과 건선이 함께 호전을 보였다. 퇴원 후부터 스테로이드 하루 5 mg으로 감량하여 유지하였고 치료 시작

3개월 뒤 환자의 건선과 부종은 거의 호전된 상태로 유지되는 것을 확인하였다(Fig. 1B). 와파린은 6개월간 유지 후에 색 도플러 초음파 검사를 시행하여 심부정맥 혈전증이 호전된 것을 확인하고 중단하였다. 치료 6개월 시점에 크레아티닌은 2.7 mg/dL였으며 림프부종과 건선은 호전된 상태로 유지되고 있다.

고 찰

림프부종은 체내 수분의 약 25%를 차지하는 간질액의 순환 장애에 의한 것으로, 간질액의 생성과 림프관을 통한 이동에 불균형이 생겨 발생한다. 원인으로는 국소 염증반응, 정맥 혈전증으로 인한 정맥압 상승, 저단백혈증 등으로 인한 간질액 생성증가와 종양, 수술, 방사선 치료, 기생충 감염, 결핵 등에 의한 림프액 배출 장애가 잘 알려져 있으며 드물게 류마티스 관절염의 관절 외 합병증으로도 보고되고 있다. 또 염증성 관절염 중 건선성 관절염과 동반되어 발생한 경우가 국외에서 수차례 있었다[2-8].

건선은 흔한 피부병으로 유전, 환경적인 요인과 면역시스템의 이상과 관련하여 생기는 만성 재발성 질환이다. 전 세계 인구의 약 1-2%가 건선을 앓고 있는 것으로 추정되며 이중 10-20%의 환자에서 건선성 관절염이 합병된다고 알려져 있다. 또한 대사 장애와 심혈관계 합병증의 증가, 악성 종양의 발생의 위험이 높아지는 것으로 알려져 있으며, IgA 신증

Table 1. Clinical characteristics of patients with lymphedema associated with psoriatic arthritis or psoriasis in published cases

Patient no.	Age (yr)	Gender	Location	Underlying disease	Disease duration (yr)	Treatment	Response to treatment	Reference
1	41	Male	Both arms	Psoriatic	3	cyclosporine	Improved	2
2	30	Female	(Rt. dominant) Both arms (Rt. dominant)	arthritis Psoriatic arthritis	9	chloroquine phosphate	Partially improved	4
3	45	Male	Rt. arm	Psoriatic arthritis	12	methotrexate, prednisolone	Not improved	4
4	62	Female	Rt. arm	Psoriatic arthritis	9	gold salt, methotrexate	Not improved	4
5	64	Female	Lt. arm	Psoriatic arthritis	6	hydroxychloroquine, d-penicillamine, upper arm exercise	Improved	4
6	46	Female	Rt. arm	Psoriatic arthritis	20	corticosteroids	Not improved	6
7	43	Male	Lt. arm	Psoriatic arthritis	9	etanercept, methotrexate	Improved	7
8	52	Male	Lt. arm	Psoriatic arthritis	13	adalimumab	Improved	8
9	85	Male	Both legs	Psoriasis	30	cyclosporine, prednisolone	Improved	Our patient

과 같은 만성 사구체 신염이나 크론병과 같은 만성 염증성 질환과의 상관관계에 대해 여러 보고가 있었다[9]. 한편, 유방암 치료 후 림프부종에 발생한 후 수년 뒤에 동측에 건선이 발생하였던 국내 증례를 통하여 건선이 염증반응을 유발할 수 있을 뿐만 아니라 염증반응에 이어 건선이 발생할 수 있음을 알 수 있다[10]. 건선은 과거에는 단순히 피부 표피의 과도 증식이라는 시각이 있었지만 최근에는 만성 전신적 염증 반응으로 이해되면서 T세포의 활성화와 TNF- α 의 작용을 억제하는 면역억제제 및 생물학적 제제를 심한 건선 치료에 사용하고 있다[9,10].

건선과 관련되어 나타난 림프부종은 그동안 수십 개의 예 [2-8]가 보고되었고 대부분의 예에서 상지를 침범하였으며 관절염이 동반되어 있었다. 여성이 더 많았고 관절염의 정도나 유병 기간과는 관련이 없는 것으로 보인다(Table 1). 본 증례에서는 환자의 양측 하지에서 림프부종을 보였으며 관절염의 증상이 없었다는 것이 이전 보고된 증례와는 조금 차이가 있다.

림프부종의 진단으로는 림프관 조영술과 림프섬광조영술로도 불리우는 림프신티그라피가 이용되는데, 림프관 조영술은 피부를 절개하는 침습적 검사이며 검사 때문에 림프관이 추가 손상을 받을 우려가 있고 림프액의 흐름에는 정보를 줄 수 없다는 단점 때문에 요즘은 거의 사용하지 않는다. 이에 반하여 림프신티그라피는 동위원소를 발가락 사이에 피하 주사하여 시간 간격을 두고 영상을 얻는 검사로 비침습적으로 림프관의 흐름과 기능을 알 수 있어 널리 사용되고 있다. 본 증례의 환자도 림프관의 기능을 알기 위하여 림프신티그라피를 시행하였는데 우측 림프관의 주 림프관은 잘 조영되어 보였으나 좌측의 림프관은 서해부 림프절과 더불어 잘 조영되지 않아 림프관의 기능 저하를 의심할 수 있었다(Fig. 2).

아직까지 만성 염증성 질환 및 관절염과 동반되는 림프부종의 병리학적 기전은 정확히 밝혀지지 않았지만 대부분의 보고에서 만성 염증에 의한 림프관염, 림프관의 기능 부전과 폐색을 주 기전으로 보고 있으며 림프액의 과다 생성 및 염증반응을 원인으로 보기도 한다. 이전의 증례들을 볼 때, 림프신티그라피를 시행하였던 환자들에서 림프관 및 림프절의 조영이 잘 안되거나 방사선물질이 근위부로 이동하지 못하고 말단 부위에 남아 있는 결과를 보여 주어 림프관의 기능 부전을 원인으로 의심할 수 있었다. Quarta 등[5]이 보고한

55세 여자 환자의 증례에서는 림프신티그라피 결과는 정상이었지만 림프부종이 있는 손등에 건초염이 관찰되었다고 보고하여 염증으로 인한 비정상 염증성 단백질들의 축적이나 림프액 과다 생성을 림프부종의 또 다른 원인으로도 고려할 수 있었다. 또 하지보다 상지, 남자보다 여자에서 림프부종이 호발하는 것에 대해 아직 밝혀진 바는 없지만 림프관의 직경과도 관련지어 생각해 볼 수 있을 것이다. 환자는 우측 하지의 심부정맥 혈전증을 보여 이로 인한 림프부종의 가능성도 생각해 볼 수 있겠으나 우측 허벅지에도 심한 림프부종이 관찰되었고 면역억제제를 사용했을 때 좌측 하지와 함께 림프부종이 비슷하게 호전되었던 것을 보아 심부정맥 혈전증은 심한 림프부종에 동반된 2차적인 문제였을 가능성이 높다고 생각할 수 있겠다. 또 이전의 증례보고에서는 유독 관절염이 있는 환자에서만 림프부종이 관찰되었는데 관절염의 활동성과는 무관한 것으로 보여지나 그 이유에 대해서도 아직까지는 알려진 것이 없다. 건선성 관절염이 비교적 중증 및 유병 기간이 긴 건선 환자에서 더 많이 발생하는 것을 고려할 때 건선의 중증도와 유병 기간이 림프부종의 발생에 영향을 줄 것으로 추측할 수 있겠으나 이를 뒷받침할 만한 근거가 없는 실정이다. Kiely 등[1]은 염증성 관절염이 있는 환자들을 대상으로 부종이 있는 환자와 없는 환자로 나누어 림프신티그라피를 시행한 결과, 염증성 관절염은 림프관 기능장애와 직접적으로 연관을 찾을 수 없다는 것을 보여 주었으며 건선 환자의 피부에서 림프관의 구조적인 이상에 대하여 언급한 보고도 있었다[5]. 종합하여 볼 때, 건선 환자에서 발생하는 림프부종의 원인은 림프관의 기능 이상 외에도 염증성 반응에 의해 비정상 단백질들이 간질액에 축적되고 림프액의 과도한 생성으로 상대적인 림프관의 기능저하를 가져오는 것으로 생각할 수 있겠다.

건선에 동반된 림프부종의 치료는 아직까지 정립된 바가 없으나 국소 약물 치료나 광선 치료는 효과가 없고 DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs)는 과거 몇몇 예에서 호전을 보였으며[4,8] 복합 부종(complex decongestive) 감소 물리 치료로도 일부 효과가 있었다. 하지만 최근에는 건선의 병리기전이 많이 밝혀지면서 중증 건선의 치료로 효과를 보고 있는 사이클로스포린과 같은 전신 면역억제제와 TNF- α 억제제가 건선에 동반된 림프부종에도 효과가 있는 것으로 알려지고 있다[7,8]. 본 증례에서는 만성 신부전 4기의 환자로 신독성이 우려되어 사이클로스포린의 사용을 주저하였으

나 원내에서 TNF- α 억제제의 사용에 제한이 있어 사용하게 되었고 일반적으로 사용하는 용량인 5 mg/kg보다 적은 용량인 약 1.5 mg/kg의 저용량으로도 림프부종과 건선의 호전을 보였다.

요 약

건선에 동반된 림프부종은 매우 드문 질환으로 아직까지 원인과 치료가 명확하게 제시되지 않았으나 건선의 만성 염증 반응과 관련되어 발생하고 염증 반응을 억제하여 호전될 수 있는 질환으로 생각할 수 있겠다. 본 증례는 건선성 관절염이 없이 건선에 동반된 림프부종으로는 국내외로도 첫 증례보고로 생각되며 향후 건선에 동반된 림프부종의 병리기전을 밝힐 때 중요한 단서가 될 수 있을 것으로 생각한다. 림프부종의 진단을 위하여 자기공명영상 검사와 혈류 초음파 검사 및 림프신티그라피를 시행하였고 사이클로스포린을 투여하여 건선과 림프부종이 함께 호전된 것을 경험하였기에 보고한다.

중심 단어: 림프부종; 건선관절염; 건선; 사이클로스포린

REFERENCES

1. Kiely PD, Joseph AE, Mortimer PS, Bourke BE. Upper limb lymphedema associated with polyarthritis of rheumatoid type. *J Rheumatol* 1994;21:1043-1045.
2. Böhm M, Riemann B, Luger TA, Bonsmann G. Bilateral upper limb lymphoedema associated with psoriatic arthritis: a case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000;143:1297-1301.
3. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:291-296.
4. Mulherin DM, FitzGerald O, Bresnihan B. Lymphedema of the upper limb in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:350-356.
5. Quarta L, Corrado A, d'Onofrio F, Maruotti N, Cantatore FP. Two cases of distal extremity swelling with pitting oedema in psoriatic arthritis: the different pathological mechanisms. *Rheumatol Int* 2010;30:1367-1370.
6. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I, et al. Distal extremity swelling with pitting edema in psoriatic arthritis: evidence of 2 pathological mechanisms. *J Rheumatol* 1999;26:1831-1834.
7. Lekpa FK, Economu-Dubosc A, Fevre C, Claudepierre P, Chevalier X. Efficacy of etanercept in lymphedema associated with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:207-208.
8. Tong D, Eather S, Manolios N. Psoriatic arthritis and chronic lymphoedema: treatment efficacy by adalimumab. *Clin Rheumatol* 2009;28:1349-1350.
9. Kim TW, Jung HG, Chang JH, et al. A case of membranous glomerulonephritis associated with psoriatic arthritis. *Korean J Med* 2008;74:S228-232.
10. Kim MJ, Jung JY, Na SY, Lee JH, Cho S. Unilateral psoriasis in a woman with ipsilateral post-mastectomy lymphedema. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl 3):S303-305.