

다발성 골수종과 연관된 광범위 정상지질성 편평 황색종 1예

계명대학교 의과대학 피부과학교실

김원오 · 류영욱 · 김성애

A Case of Diffuse Normolipemic Plane Xanthoma Associated with Multiple Myeloma

Won-Oh Kim, M.D., Young-Wook Ryoo, M.D., Sung-Ae Kim, M.D.

Department of Dermatology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Diffuse plane xanthoma (DPX) presents with symmetric yellow-orange plaques primarily on the neck, upper trunk, flexural folds, and the periorbital region. Based on serum lipid and lipoprotein levels, these xanthomas are classified as normolipemic or hyperlipoproteinemic DPX. Diffuse normolipemic plane xanthoma (DNPX) is a rare condition that is not well studied yet. It is associated with reticulo-endothelial diseases, particularly multiple myeloma and monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS). A 62-year-old woman developed yellowish hyperpigmented papules and diffuse patches in the medial canthal area of her neck. Based on a skin biopsy and laboratory analyses, she was diagnosed with DNPX associated with multiple myeloma. This diagnosis demonstrates that dermatological lesions should be carefully assessed as they may be the first manifestation of an underlying hematological disease. We report herein a rare case of diffuse plane xanthoma associated with multiple myeloma and review the relevant literature. (**Korean J Dermatol 2019;57(3):140~144**)

Key Words: Diffuse plane xanthoma, Hematological disease, Multiple myeloma, Normolipemic, Xanthoma

서론

광범위 편평 황색종(Diffuse plane xanthoma)은 주로 목, 상체 굽힘부와 안구 주변을 침범하며, 대칭성 황색 혹은 오렌지색의 판을 보인다. 광범위 편평 황색종은 두 가지로 분류되는데, 과지질단백성 광범위 편평 황색종과 정상지질성 광범위 편평 황색종으로 나뉜다. 광범위 정상지질성 편평 황색종은 드문 질환으로, 망상내피계와 연관된다고 알려져 있고, 다발성 골수종과 미결정유의성 단일클론성 감마글로불린혈증(Monoclonal gammopathy with unknown significance, MGUS)와 관련되는 보고가 있으나 아직까지 잘 알려져 있지 않다. 62세 여자 환자가 목과 양쪽 내안각 주위로 황색의 과색소성 구진과 미만성 반을 주소로 내원하였다. 환자는 조직검사와 검사실 소견을 바탕으로 다발성 골수종과 연관된 광범위 정상지질성 편평 황색종으로 진

단받았다. 본 증례의 경우, 피부병변을 유일한 주증상으로 방문하였고, 광범위 편평 황색종을 통해, 망상내피계 증식 질환에 대한 검사를 진행하여 다발성 골수종을 진단하게 되었다. 이는 피부 증상이 중대한 혈액학적 질환의 첫 임상증상으로 나타날 수 있음을 시사하며, 드물지만 반드시 알아두어야 하고, 경각심을 일깨워주는 증례라 생각되어 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증례

환자: 김○○, 여자, 62세

주소: 목과 양쪽 내안각에 발생한 황색의 과색소성 구진 및 미만성 반

현병력: 환자는 내원 2년 전부터 목에 황색의 과색소성 구진 및 미만성 반 발생하였고, 내원 6개월 전부터 상기 피부병변 양안의 안쪽 눈구석에도 발생하였으며, 병변 퍼지는 양상보여 본원 외래 방문하여 조직검사 시행하였다.

과거력 및 가족력: 감각신경성 난청 이외 특이사항 없었다.

피부 및 이학적 소견: 목과 양쪽 내안각에 발생한 황색의 과색소성 구진 및 미만성 반 이 관찰되었다(Fig. 1).

병리 조직학적 소견: 좌측 바깥쪽 목의 황색 반 부위에

<접수: 2018. 3. 31, 수정: 2018. 5. 31, 게재허가: 2018. 6. 4.>

교신저자: 김성애

주소: 41931 대구시 중구 달성로 56

계명대학교 동산의료원 피부과

전화: 053)250-7624, Fax: 053)250-7626

E-mail: skksasf@hanmail.net

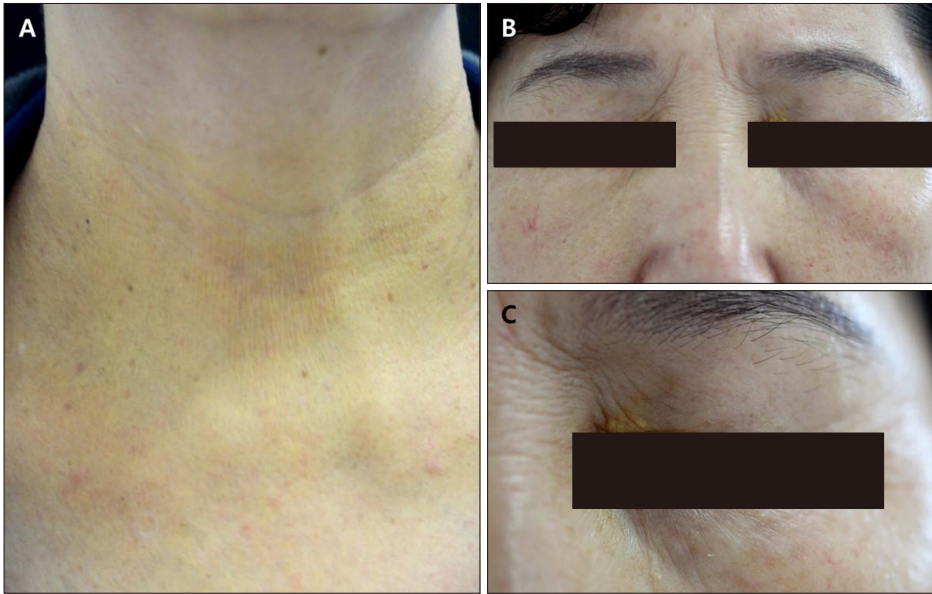


Fig. 1. Yellowish hyperpigmented papules and diffuse patches around her neck, both medial canthal area

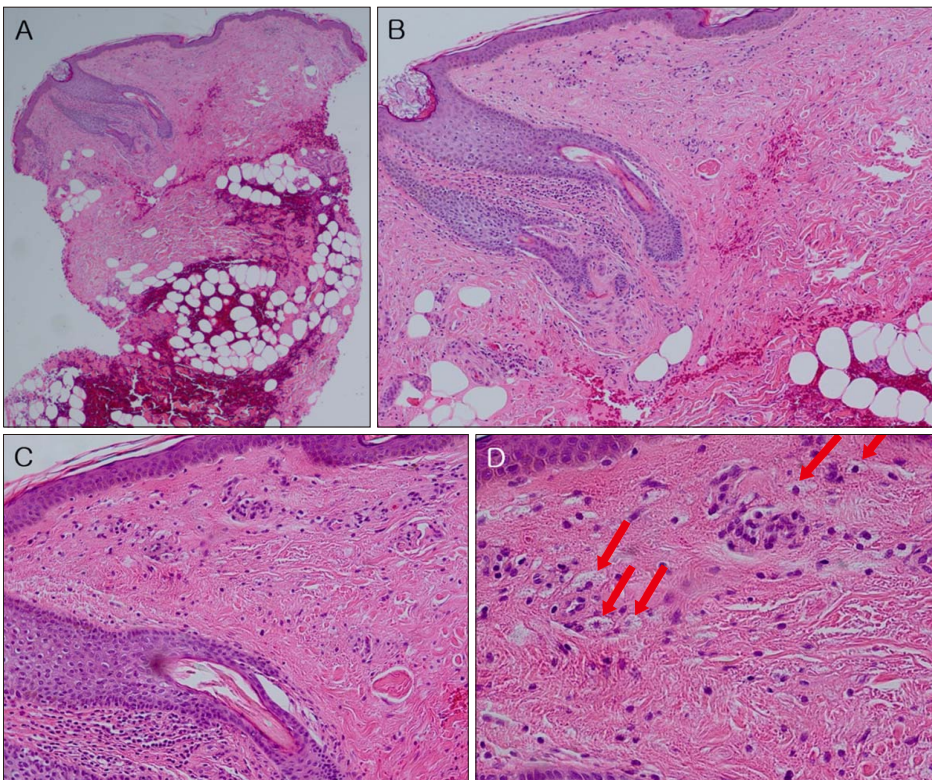


Fig. 2. (A) Histopathologic finding shows no abnormal findings in epidermis (H&E, $\times 40$). (B, C) Diffuse infiltration of numerous foamy cells with histiocytes in dermis (H&E, $\times 100$, $\times 200$) (D) Scattered foam cells with single, round nuclei and foamy cytoplasm were found in upper dermis (H&E, $\times 400$).

서 조직검사 시행하였다. H&E 저배율 소견 상, 표피에는 특이소견 관찰되지 않았고, 상부 진피에 지방을 탐식한 다수의 산재된 포말세포와 조직구들이 관찰되며(Fig. 2A~C), H&E 400배 확대 소견 상, 상부 진피에 단일의 둥그란 핵과 거품 양상의 세포질을 가진 포말세포가 관찰되었다

(Fig. 2D).

혈액 및 영상의학 검사 소견: 혈액검사 상, 혈액 내 헤모글로빈 9.8, 총 단백질 12, 알부민 2.9, Albumin-Globulin ratio 0.32로 낮았고, Lipid profile 상 HDL 29로 감소 소견 외에는 정상 수치였으며, 혈청 Bence-Jones 단백 양성 소견

보였다. 혈청 단백 전기 영동 검사 상, Gamma region에서 M-peak가 관찰 되었으며, M component는 7.46 g/dL (57.8%) 소견 보였다. 면역 전기 영동 검사에서 IgG 9620 mg/dL (정상 700~1600)으로 상승하였고, lambda type임을 알 수 있었다. 말초 혈액 도말 검사에서 비정상세포는 존재하지 않았으나, 골수 검사 상, 형질세포가 71%로 현저히 증가된 소견 보였고, Skull X-ray 검사 상, 두개골에서 광범위한 용해성 골병변이 관찰되었다.

진 단: 이상의 임상양상과 조직검사를 종합하여 광범위 편평 황색종, 다발성 골수종으로 진단하였다.

치료 및 경과: 환자는 다발성 골수종에 대해 7 cycle의 항암화학요법, 이후 현재 자가 조혈모세포 이식술 후 회복하며 혈액종양내과 추적 관찰 중이며, 광범위 편평 황색종은 7개월 후 특별한 치료 없이 호전되었다(Fig. 3).

고 찰

황색종은 임상 양상 및 호발 부위에 따라 결절, 건, 발진, 편평 황색종 등으로 분류한다. 그 중 편평 황색종은 눈꺼풀 황색종, 손바닥 황색종, 광범위 편평 황색종, 파종 황색종으로 나뉜다¹. 광범위 편평 황색종은 1962년에 처음으로 Altman과 Winkelmann에 의해서 보고된 질환이다². 광범위 편평 황색종은 황색 혹은 오렌지 색 판이 주로 목, 상체, 눈 주위, 팔의 굴측부 등에 대칭적으로 광범위한 분포를 보이며, 보통 안검 황색종 형태로 시작하여 목의 바깥쪽이나 상체로 퍼져 나가는 형태를 보인다³. 광범위 편평 황색종은 크게 두 가지로 분류하는데, 제1군은 다른 종류의 황색종과 동반되어 나타나는 경우로, 과지질단백혈증을 보이며, 가족성 과지질혈증 또는 간경화와 연관성이 있다고 알려져 있다⁴. 제2군은 편평 황색종만의 단일 양상을 나타내는 경우로, 대부분 정상 지질단백 소견을 보이며, 특히 다발성 골수종과 미결정유구성 단일클론성 감마글로불린혈증(MGUS)과 같은 혈액학적, 림프증식성 질환과 연관성이 있다고 알려져 있다⁴. 그 외에도 만성 백혈병, 림프종, 균상 식육종, 한랭글로불린혈증, 홍색 피부증, Ehlers-Danlos 증후군 등 드물지만 다양한 질환과 연관된 예가 보고되고 있다¹. 정상 지질단백혈증을 보이는 광범위 편평 황색종의

발생 기전은 아직 확실하지 않다. 두 가지 가설이 있는데, 단일클론의 면역글로불린이 LDL과 결합하여 복합체를 형성하고 대식세포에 포식이 더 잘되는 형태로 변형되어 발생한다는 가설과 기저 림프증식 질환으로 발생한 Cytokine 혹은 면역글로불린이 대식세포를 자극하거나 지질단백의 역할을 바꾼다는 가설이 있다⁵.

광범위 편평 황색종의 조직학적 소견은 정상 표피 구조를 보이며, 상부 진피 특히 혈관 주위에 지질을 함유한 포말세포가 산재되어 나타나고, 때때로 Touton 형태의 거대세포가 관찰되는 것이 특징이다⁶. 또한 Oil Red O와 Scarlet-red 염색에서 중성지방이 나타나는 것을 확인할 수 있다¹². 정확한 진단을 위해서는 파종황색종(Xanthoma disseminatum), 생괴사황색육아종(Necrobiotic xanthogranuloma)과 감별해야 한다^{7,8}. 파종황색종은 보통 오렌지-황색-갈색의 구진 및 결절 형태로 나타나며, 호흡기 등 점막 침범에 대한 임상 증상이 나타나기도 하며, 40%의 환자에서 요붕증이 관찰된다는 점에서 감별할 수 있다^{7,8}. 생괴사황색육아종은 조직학적으로 진피 및 진피하부 조직으로 퍼져나가는 생괴사(Necrobiosis)와 육아종성 덩이들이 무수한 Touton 거대세포와 함께 관찰된다는 점에서 차이가 있다⁷. 본 증례의 경우 임상증상으로 얼굴, 목에 국한된 황색 반 이외에 발생한 증상이 없으며, 조직학적 소견 상 생괴사, Touton 거대 세포는 보이지 않으며, 진피 상부에 산재된 포말세포들이 관찰되어 광범위 편평 황색종에 가장 합당하다고 볼 수 있다.

다발성 골수종은 골격계를 다발성으로 동시에 침범하는 형질세포 종양으로 1) 골수 검사 혹은 골수 이외 조직에서 단일 클론 형질세포 침윤이 10% 이상을 차지하고, 2) 혈청 단백 전기 영동 검사 상, M-protein 검출 및 IgG가 3 g/dL 혹은 IgA가 2 g/dL 이상일 경우 혹은 Bence-Jones 단백이 양성(500 mg/24 hr 이상)일 경우 진단할 수 있다⁹. 또한, 내부 장기 손상을 의미하는 소견에는 1) 고칼슘혈증(>11 mg/dL 혹은 정상 범위보다 >1 mg/dL 높을 경우), 2) 신기능 장애(Creatinine clearance <40 mL/min, 혹은 혈청 creatinine >2 mg/dL), 3) 빈혈, 4) CT, PET-CT 등의 영상 의학적 검사 상 용해성 골병변이 있는 경우가 있다⁹. 본 증례도, 골수 검사 상, 70%의 형질세포, Skull X-ray 상 용해

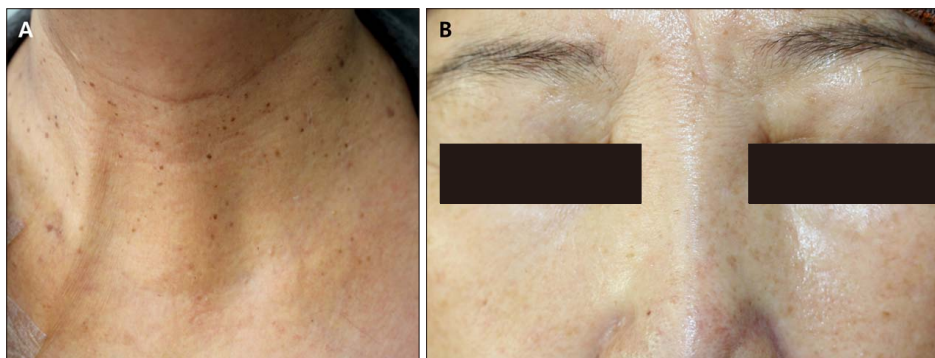


Fig. 3. Improved skin lesions on neck and both medial canthal area after cycles of chemotherapy.

Table 1. Case reports of generalized or diffuse plane xanthomas associated with hematologic diseases in Korean literatures

Authors	Sex/age	Skin lesions	Diagnosis	Hematologic disease
Yang JS et al., 1997 ¹⁴	F/53	Yellowish patches on face, neck, trunk and both extremities	Normolipidemic GPX*	MGUS
	M/61	Yellowish diffuse patches on right antecubital, both popliteal areas, left thigh	Normolipidemic GPX	MGUS
Myung JW et al., 2001 ¹⁰	F/48	Diffuse yellow to yellow-brown flat patches on whole body area	Hyperlipoproteinemia GPX	Multiple myeloma
Park JH et al., 2003 ¹¹	F/47	Yellow to yellow-brown flat patches or slightly elevated plaques on trunk, neck and upper extremities	Normolipidemic DPX**	MGUS
Han YW et al., 2007 ¹²	M/40	Diffuse yellow to yellow-brown flat patches or slightly elevated plaques on both eyelids and trunk	Normolipidemic GPX	MGUS
Lee YW et al., 2008 ¹³	F/75	Diffuse well defined irregular shaped yellowish flat patches on the chest and upper arms	Normolipidemic GPX	Diffuse large B-cell lymphoma
Park HY et al., 2011 ¹	M/59	Diffuse large yellow patches and scattered plaques on neck, upper back, and both arms	Normolipidemic DPX	Multiple myeloma
Present case	F/62	Yellowish hyperpigmented papules and diffuse patches around her neck, both medial canthal area	Normolipidemic DPX	Multiple myeloma

*GPX: Generalized plane xanthoma, **DPX: Diffuse plane xanthoma

성 골병변, 혈청 Bence-Jones 단백 양성으로 다발성 골수종으로 진단할 수 있었다.

광범위 편평 황색종의 치료는 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 첫째로, 혈관과 중요 기관에 지질이 침윤되어 발생하는 간비종대, 심혈관 질환, 췌장염 등을 막기 위해 기저질환에 대한 치료가 선행되어야 하며, 둘째로, 미용상의 목적으로 황색종을 제거하는 것이다^{1,10}. 황색종 병터를 절제하거나 화학박피, 피부박피, continuous wave CO₂ 레이저, Erbium:YAG 레이저 치료를 통한 물리적인 제거로 치료를 시도해 볼 수 있다². 본 증례의 경우, 환자는 7 cycle의 항암화학요법과 자가 조혈모세포 이식술 후 현재 피부병변 모두 호전되었다(Fig. 3).

국내에서는 1984년부터 14례의 광범위 혹은 전신성 편평 황색종이 보고되었다(Table 1). 보고된 환자들은 대부분 중년 여성이었으며, 절반에게서 타 질환이 동반되어 있었으며, 단일클론성 감마글로불린혈증이 4예^{11,12,14}, 다발성 골수종이 2예^{1,10}, 미만성 거대 B세포 림프종이 1례였다¹³. 본 증례는 다발성 골수종이 동반된 경우로는 3번째 보고이며, 이와 더불어 정상 지질단백혈증을 보이는 전형적인 광범위 편평 황색종으로는 국내에서 2번째 보고이다. 앞서 두 증례와는 달리 피부병변을 유일한 주증상으로 방문하였고, 광범위 편평 황색종을 통해, 망상내피계 증식질환에 대한 검사를 진행하여 다발성 골수종을 진단하게 되었다.

양쪽 눈 주위와 목에 황색의 과색소성 구진 및 미만성 반을 주증상으로 내원하여, 다발성 골수종과 연관된 전형적인 광범위 편평 황색종으로 진단된 1례를 경험하고, 피부병변이 중요한 혈액 질환을 시사하는 최초의 증상이 될 수 있음을 깨닫고, 국내에서는 드물며 교육적인 증례라 생

각되어 문헌 고찰과 함께 보고한다.

ORCID

Won-Oh Kim, <https://orcid.org/0000-0001-6826-6444>

Young-Wook Ryoo, <https://orcid.org/0000-0002-2477-6263>

Sung-Ae Kim, <https://orcid.org/0000-0002-6040-6630>

REFERENCES

- Park HY, Lee JJ, Lee JB, Kim SJ, Lee SC, Won YH, et al. Diffuse normolipidemic plane xanthoma with multiple myeloma. *Korean J Dermatol* 2011;49:516-519
- Altman J, Winkelmann RK. Diffuse normolipemic plane xanthoma. Generalized xanthelasma. *Arch Dermatol* 1962; 85:633-640
- Cohen YK, Elpern DJ. Diffuse normolipemic plane xanthoma associated with monoclonal gammopathy. *Dermatol Pract Concept* 2015;5:65-67
- Lynch PJ, Winkelmann RK. Generalized plane xanthoma and systemic disease. *Arch Dermatol* 1966;96:639-646
- Koçak M, Keleş H, Yakaryılmaz F, Bozdoğan O, Güllüer S. Diffuse plane xanthomatosis in a patient with Budd-Chiari syndrome and monoclonal gammopathy. *Indian J Dermatol* 2009;54:369-371
- Stockman A, Delanghe J, Geerts ML, Naeyaert JM. Diffuse plane normolipemic xanthomatosis in a patient with chronic lymphatic leukaemia and monoclonal gammopathy. *Dermatology* 2002;204:351-354

7. Buezo GF, Porras JI, Fraga J, Sanchez E, Aragües M, Daudén E. Coexistence of diffuse plane normolipaemic xanthoma and amyloidosis in a patient with monoclonal gammopathy. *Br J Dermatol* 1996;135:460-462
8. Sharpe PC, Dawson JF, O’Kane MJ, Walsh MY, McMillan SA, Nicholls DP. Diffuse plane xanthomatosis associated with a monoclonal band displaying anti-smooth muscle antibody activity. *Br J Dermatol* 1995;133:961-966
9. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC et al. Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:230-269
10. Myung JW, Chang HW, Park HJ, Lee JY, Cho BK. A case of generalized plane xanthoma associated with multiple myeloma and hyperlipoproteinemia. *Korean J Dermatol* 2001; 39:905-908
11. Park JH, Hwang KC, Park JH, Son SW, Kye YC, Kim SN. A case of diffuse plane xanthoma. *Korean J Dermatol* 2003;41:1411-1413
12. Han YW, Lee KH, Park CJ. A case of generalized plane xanthoma associated with monoclonal gammopathy of unknown significance. *Korean J Dermatol* 2007;45:185-187
13. Lee YW, Kim HJ, Seo YJ, Park EJ, Kim CW, Jo HJ, et al. A case of diffuse plane xanthoma associated with diffuse large B cell lymphoma. *Korean J Dermatol* 2008;46:369-373
14. Yang JS, Kim DJ, Hong SH, Song HJ, Oh CH. Generalized plane xanthoma associated with monoclonal gammopathy of unknown significance. *Ann Dermatol* 1997;9:11-17