

복부에 발생한 원발 피부크립토크쿠스증의 증례 보고와 문헌고찰

전북대학교 의학전문대학원 피부과학교실¹,
전북대학교 임상의학연구소-전북대학교병원 의생명연구원²

박진^{1,2} · 조용선¹ · 김대우¹ · 우수한¹ · 윤석권^{1,2} · 김한욱^{1,2†}

= Abstract =

A Case of Primary Cutaneous Cryptococcosis Arising on the Abdomen and Review of the Literature

Jin Park^{1,2}, Yong-Sun Cho¹, Dae-Woo Kim¹, Su-Han Woo¹,
Seok-Kweon Yun^{1,2} and Hau-Uk Kim^{1,2†}

Department of Dermatology, Chonbuk National University Medical School¹, Research Institute of
Clinical Medicine of Chonbuk National University- Biochemical Research Institute of
Chonbuk National University Hospital², Jeonju, Korea

Primary cutaneous cryptococcosis is isolated cutaneous cryptococcosis without evidence of systemic involvement. It usually presents as a solitary nodule in an exposed area, such as head and neck or extremities, and the occurrence of primary cutaneous cryptococcosis in the covered area has been rarely reported in the literature. A healthy 81-year-old immunocompetent woman presented with a solitary reddish scaly plaque on her abdomen without clinical evidence of systemic cryptococcal infection. Histopathologic examination showed numerous encapsulated spores, and the organism was identified as *Cryptococcus neoformans* in a series of fungal studies. We diagnosed this case as a primary cutaneous cryptococcosis by the findings mentioned above. The patient was successfully treated with surgical excision and oral fluconazole without any side effects. [Korean J Med Mycol 2015; 20(1): 19-25]

Key Words: Primary cutaneous cryptococcosis, Surgical excision, Unexposed area

서 론

크립토크쿠스증 (Cryptococcosis)은 *Cryptococcus*

neoformans (*C. neoformans*)에 의한 급성 및 만성
진균감염으로 대개 호흡기계를 통해 전신감염을
일으킨다¹. 원발 피부크립토크쿠스증은 병변이 피
부에만 국한되어 있는 경우를 말하며 피부 병소

Received: December 31, 2014, Revised: January 5, 2015, Accepted: March 3, 2015

†Corresponding author: Hau-Uk Kim, Department of Dermatology, Chonbuk National University Medical School, 20, Geonji-ro (Geumam-dong), Deokjin-gu, Jeonju, 561-712, South Korea.

Tel: +82-10-3311-8402, Fax: +82-63-250-1970, e-mail: airmd@jbnu.ac.kr

Copyright©2015 by The Korean Society for Medical Mycology (pISSN:1226-4709). All right reserved.

©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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. <http://www.ksmm.org>



Fig. 1. A solitary reddish scaly plaque on the lower abdomen (Black-colored round shaped marker was for skin biopsy).

의 조직검사나 배양을 통한 *C. neoformans* 감염 확인 후 최소한 4주간의 추적 동안에 전신 침범의 임상적 증거가 없어야 진단이 가능하다². 원발 피부크립토크쿠스증은 대개 면역력이 저하된 환자의 두경부나 사지와 같은 노출부위에 단발성의 결절 형태로 발생하며³, 비 노출부위에 발생하는 경우는 드물다.

저자들은 특별한 기저질환 없이 건강한 81세 여자 환자에서 비 노출부위인 복부에 발생한 원발 피부크립토크쿠스증을 외과절제술과 fluconazole 경구 투여로 치료하고 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 조 OO, 81세, 여자
주 소: 하복부에 발생한 단발의 인설이 있는

붉은 판.

현병력: 환자는 내원 1년 전 하복부에 좁쌀만한 홍색 구진이 뚜렷한 외상의 병력이 없이 발생하였다. 가려움증이나 통증 등의 자각 증상은 없었으나, 최근 크기가 커져 인설이 있는 판으로 변하였다.

과거력: 수 년 전부터 고지혈증 진단받고 고지혈증약 복용 중인 것 이외는 특이 소견 없었다.

가족력: 특이 사항 없음.

이학적 검사: 전신상태는 양호하였으며, 이학적 검사 상 피부 병변 이외에 폐, 중추신경계, 신장 등 다른 장기의 침범을 의심할 만한 소견은 관찰할 수 없었다.

피부 소견: 하복부에 1.0 × 1.2 cm의 단발의 인설이 있는 붉은 판이 관찰되었다 (Fig. 1).

검사 소견: 일반 혈액 검사, 간기능 검사, 소변 검사, 매독 혈청 검사, 단순흉부촬영, HIV 항체 검사는 정상 또는 음성 소견을 보였다. 화학 일반 검사에서는 콜레스테롤과 중성지방수치가 상승된 소견을 보인 것 이외에는 모두 정상 범위 이내였으며, 혈중 T세포 개수도 정상 범위였다. 병변에서 채취한 조직절편을 갈아서 시행한 세균 배양 검사와 항산균 배양 검사에서는 균이 자라지 않았다.

병리조직학적 소견: 병변에서 시행한 조직검사에서 H&E 염색 상 저배율에서는 진피에서 일부 육아종성 병변이 관찰되었으며 (Fig. 2A), 고배율 소견에서는 원형의 포자들이 다수 관찰되었다. 포자들은 PAS 염색에서는 적색 (Fig. 2B), methenamine silver 염색에서는 흑색 (Fig. 2C)을 띠었으며, 포자를 둘러싸고 있는 헤팍은 mucicarmine 염색에서는 적색 (Fig. 2D), alcian blue 염색에서는 청색 (Fig. 2E)으로 관찰되었다.

진균검사 소견: 병변의 절제를 시행하면서 절제된 조직의 절편을 갈아 실온과 37°C에서 Sabouraud dextrose agar 배지 (SD Agar™, Asan Pharm, Hwaseong-si, Korea)에 배양을 하였다. 배양 9일째 흰 크림색의 점액성 집락이 관찰되었고 (Fig 3A), India ink 염색을 통해 두꺼운 헤팍을

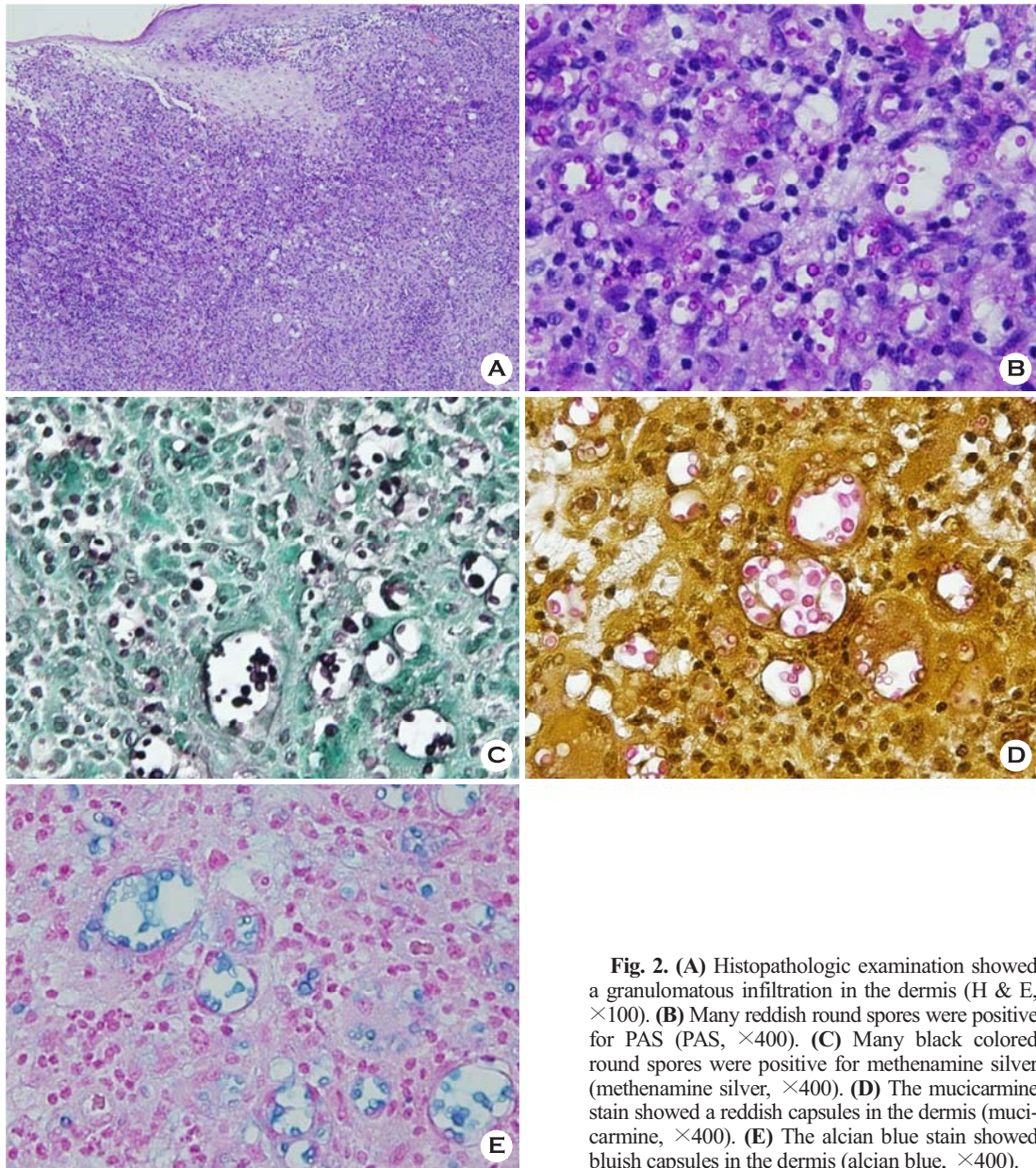


Fig. 2. (A) Histopathologic examination showed a granulomatous infiltration in the dermis (H & E, $\times 100$). (B) Many reddish round spores were positive for PAS (PAS, $\times 400$). (C) Many black colored round spores were positive for methenamine silver (methenamine silver, $\times 400$). (D) The mucicarmine stain showed a reddish capsules in the dermis (mucicarmine, $\times 400$). (E) The alcian blue stain showed bluish capsules in the dermis (alcian blue, $\times 400$).

보이는 포자를 확인하였다 (Fig. 3B).

치료 및 경과: 이학적 검사와 검사실 검사, 병리조직학적 및 진균검사 소견 등을 바탕으로 원발 피부크립토크쿠스증으로 진단하였다. 병변의 완전 절제 시행 후 7일째부터 fluconazole (200 mg/

day)을 10일 동안 경구 투여 하였으며, 이후 감량하여 fluconazole (100 mg/day)을 2개월 동안 경구 투여하였다. 치료 종료 3개월 후 타과에서 시행한 체계별문진 및 신체검사에서 크립토크쿠스증의 전신 침범을 시사하는 증상 및 징후는 관찰되

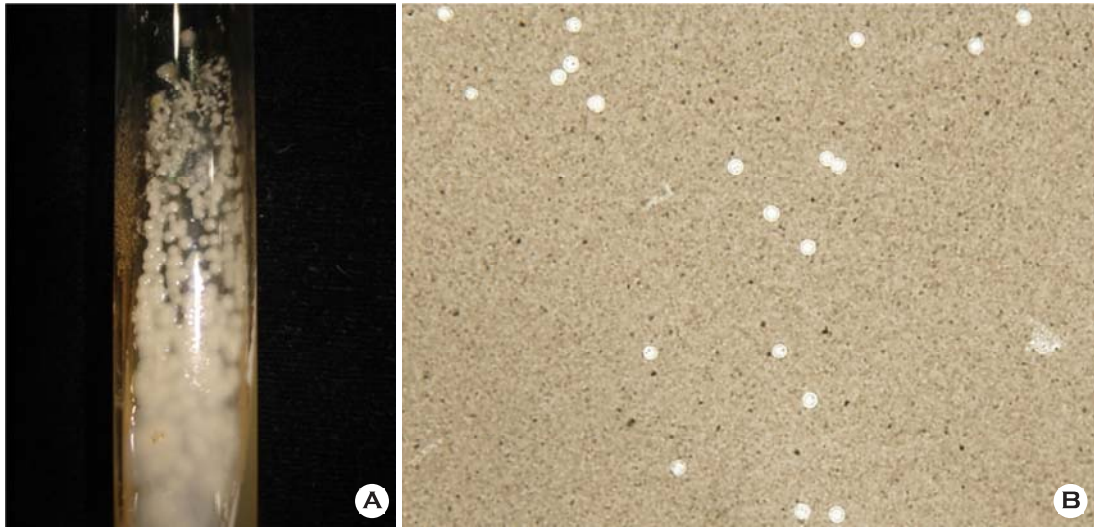


Fig. 3. (A) Nine days after inoculation, whitish colored moist and smooth colonies were observed on Sabouraud dextrose agar. (B) In Indian ink prepared tissue culture specimen, many encapsulated round spores were observed (Indian ink preparation, $\times 400$).

지 않았으며, 치료 종료 후 약 14개월 뒤 환자와의 진화 통화 결과, 피부 병변의 재발 소견은 없음을 확인할 수 있었다.

고 찰

크립토크쿠스증은 일차적으로는 호흡기를 통하여 폐에 병변이 생기고 혈행성 진행을 하여 전신감염이나 무증상 감염을 일으킨다^{1,3}. 대부분의 피부크립토크쿠스증은 전신크립토크쿠스증에서 속발되며 원발로 피부에만 발생하는 경우는 매우 드물다. 원발 피부크립토크쿠스증은 일반적으로 면역기능이 저하된 환자에서 나타나지만, 본 증례와 같이 정상 면역기능을 가진 개인에서 발생하는 경우도 있다⁴.

원발 피부크립토크쿠스증의 임상양상은 대부분 단발성 결절의 형태이지만 궤양, 판, 구진, 홍반 등을 보이기도 하는데 국내 보고에는 궤양으로 나타난 경우가 가장 많았다. 호발부위는 손, 팔, 얼굴, 다리와 같은 노출부위이며^{1,3}, 외상에 의

한 *C. neoformans*의 직접접종에 의하여 발생하는 것으로 생각된다⁴.

원발 피부크립토크쿠스증으로 진단된 환자들은 대개 시골에 거주하며 피부 외상을 잘 받는 직업이나 취미를 가지는 경우가 흔하며, 과거력상 흔히 여러 가지 종류의 외상으로 인하여 병변에 급한 상처, 찰과상, 궤양 등의 피부 병변이 있다. 또한 외국 문헌 검색 상 곤충에 물리거나 진갈에 쏘인 후 또는 주사 바늘에 천자된 후에 본 질환이 발생한 증례도 보고되어 있다⁴. 본 증례의 경우 도시에 거주하는 환자에서 뚜렷한 외상의 기왕력 없이 피부크립토크쿠스증이 발생한 경우로 특별한 감염 경로는 찾을 수 없었으나, 환자가 인지하지 못한 경미한 외상 또는 곤충물림으로 인하여 *C. neoformans*가 접종되었을 것으로 추정하였다. 현재까지 국내 문헌에는 총 16예의 원발 피부크립토크쿠스증이 보고된 바 있으며⁵⁻¹⁸ 이 중 대부분은 장기간의 스테로이드 투여, 당뇨와 같은 기저질환 혹은 외상이 있었던 경우로 단 4예만이 본 증례처럼 기저질환이나 외상이 없는

Table 1. Summary of primary cutaneous cryptococcosis reported in Korean literature and present case

Case (Year)	Age/ Sex	Underlying conditions or trauma	Site	Skin features	Treatment
Kwon et al (1982) ⁵	12/F	None	Face	Plaque	IV amphotericin B
Choi et al (1985) ⁶	8/M	Trauma	Left cheek	Two ulcer	Topical 5-flucytosine
Lee et al (1990) ⁷	45/F	None	Right wrist	Erythematous nodule	Surgical excision
	53/M	Trauma	Left ear	Erythematous papules and nodules	IV amphotericin B and oral 5-flucytosine
Chung et al (1998) ⁸	52/F	None	Right wrist	Erythematous ulcer	Oral itraconazole
Kim et al (1998) ⁹	57/F	Systemic lupus erythematosus (longterm oral steroid use)	Left thigh	Erythematous swollen patch	Spontaneously subsided
Kim et al (1998) ¹⁰	78/F	Iatrogenic cushing syndrome (longterm oral steroid use)	Left forearm	Ulcer	IV fluconazole and oral itraconazole
Shin et al (1999) ¹¹	67/F	Longterm oral steroid use	Left knee	Ulcerated, indurated plaque	Oral itraconazole
Park et al (2000) ¹²	57/F	Diabetes mellitus, cerebral infarction	Right forehead and right perioral area	Two ulcers	IV and oral fluconazole
Kang et al (2000) ¹³	63/F	Longterm oral steroid use	Left forearm	Ulcer	Surgical excision, oral fluconazole and topical terbinafine
Na et al (2002) ¹⁴	79/F	Longterm oral steroid use, hypertension	Left forearm	Ulcer	IV amphotericin B and oral itraconazole
	85/F	Longterm oral steroid use	Left forearm	Ulcer	IV fluconazole and oral itraconazole
Chung et al (2002) ¹⁵	18/F	Hydrocephalus	Lip	Verrucous granuloma with white, yellowish crusts	Oral itraconazole
Kim et al (2003) ¹⁶	47/M	None	Right neck	Erythematous nodule	Oral itraconazole
Kim et al (2013) ¹⁷	52/F	Rheumatoid arthritis (longterm oral steroid and methotrexate use), Hepatitis B carrier	Left ear	Erythematous grouped papules and vesicles	Oral itraconazole and topical flutrimazole
Kim et al (2013) ¹⁸	22/M	Pulmonary tuberculosis	Right cheek	Erythematous plaque	Oral fluconazole
Present case	81/F	None	Abdomen	Erythematous scaly plaque	Surgical excision and oral fluconazole

건강인에서 발생하였다 (Table 1)^{5,7,8,16}. 발생부위별로는 두경부 8예, 노출된 팔이나 손목이 6예, 대퇴부와 무릎이 각각 1예로 본 증례의 경우와 같이 완전히 가려지는 비 노출부에서 발생한 예는 없었다. 피부크립토크쿠스증의 특징적인 병리조직학적 소견은 육아종형과 젤라틴형의 두 가지 형태가 있으며, 같은 피부 병변에서 두 가지 형태가 함께 관찰되는 경우도 있다¹⁹. 육아종형은 비교적 적은 수의 균을 보이고 거대세포, 조직구, 림프구, 섬유모세포들로 구성된 심한 조직반응을 나타내고 괴사부위가 보일 수도 있으며¹⁹, 젤라틴형은 많은 수의 균을 보이고 조직반응이 경미하다. 크립토크쿠스균의 혐막은 H&E나 PAS 염색으로는 관찰되지 않으나, 산성점다당질이 있어서 methylene blue에서는 자주색, alcian blue에서는 청색, mucicarmine에서는 적색의 둥근 형태로 염색이 되어 진단에 도움이 된다¹⁹. 진균학적 검사 상 피부 병변에서 얻은 가검물을 cycloheximide를 함유하고 있지 않은 Sabouraud dextrose agar 배지에 접종하여 실온과 37°C에서 배양하면 회백색의 점액상 집락을 형성한다. 본 증례의 경우에서도 조직검사와 배양을 통하여 피부크립토크쿠스증을 확진하였다. 병리조직학적 소견에서 진피에 육아종성 조직반응을 보이는 부분이 있으며, 많은 균이 보이고 조직반응이 경미한 부분도 존재하여 육아종형과 젤라틴형 두 가지 형태가 동시에 존재하는 것으로 생각된다. 조직검사나 배양을 통하여 피부크립토크쿠스증이 진단된 후에는 균의 전신 침범 여부에 대한 검사를 하는 것이 좋다. 단순흉부촬영 및 혈액, 소변, 뇌척수액에서의 배양 검사가 도움이 된다. 또한 뇌척수액이나 소변을 India ink를 이용하여 직접 도말하면 *C. neoformans*의 피막을 볼 수 있으며 특이성이 높기 때문에 진단적 가치가 있다.

원발 피부크립토크쿠스증으로 진단하기 위해서는 병변이 피부에만 국한되어 있어야 하며, 조직검사나 배양을 통한 *C. neoformans* 감염 확인 후 최소한 4주간의 추적 동안에 전신 침범이 없어야 한다². 본 증례의 경우 피부 병변에서의 병

리조직학적 검사와 진균학적 검사를 통해 *C. neoformans*의 존재를 확인하였고, 면역기능 이상의 증거가 없었으며 추적관찰 기간 동안 전신감염의 증상 및 증후를 보이지 않아서 원발 피부크립토크쿠스증으로 진단하고 뇌척수액이나 소변에서의 진균검사는 시행하지 않았다.

원발 피부크립토크쿠스증은 치료에는 fluconazole이나 itraconazole이 이용된다¹³. 그밖에 terbinafine이나 ketoconazole 등의 경구 투여를 통해 치유된 예들도 보고된 바 있으며, 10% flucytosine 연고를 밀봉 도포하여 좋은 효과를 보았다는 국내 보고도 있다⁶. 병변의 크기가 크지 않은 경우 냉동요법이나 본 증례에서 시행한 단순절제 등의 단순처치로 치유될 수도 있다¹. 본 증례에서는 절제된 피부 병변을 넘어 육안적으로 정상으로 보이는 피부에 균이 존재할 가능성을 완전히 배제할 수 없어서 절제 후 7일째부터 경구 fluconazole을 200 mg/day로 10일, 100 mg/day로 2개월 투여하였다. 치료 종료 후 14개월이 지난 시점까지 재발이나 전신감염의 증상 및 증후는 보이지 않았다.

본 증례에서처럼 특별한 기저질환 없이 건강한 환자에서 외상의 기왕력이 없이 비 노출부위에 원발 피부크립토크쿠스증이 존재하는 경우 임상적으로 본 질환을 의심하기 어렵기 때문에 반드시 조직학적 검사와 진균학적 검사를 통한 진단이 필요하다. 저자들은 81세 여자의 하복부에 발생한 원발 피부크립토크쿠스증을 외과절제술과 경구 fluconazole 투여로 치료하고 문헌고찰과 함께 보고한다.

REFERENCES

1. KDA textbook editing board. Dermatology. 5th ed. Seoul: Ryo Moon Gak, 2008:372-373
2. Noble RC, Fajardo AL. Primary cutaneous cryptococcosis. Review and morphologic study. Am J Clin Pathol 1972;57:13-22
3. Roderick JH. Deep fungal infections, In: Wolff K,

- Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2012:2325-2327
4. Revenga F, Paricio JF, Merino FJ, Nebreda T, Ramirez T, Martinez AM. Primary cutaneous cryptococcosis in an immunocompetent host: case report and review of the literature. *Dermatology* 2000;204:145-149
 5. Kwon SK, Chung CH, Chung TA. A case of primary cutaneous cryptococcosis. *Korean J Dermatol* 1982; 20:925-929
 6. Choi SP, Suh JI, Ihm CW. A case of primary cutaneous cryptococcosis successfully treated with topical application of 5-fluorocytosine ointment. *Korean J Dermatol* 1985;23:224-228
 7. Lee MK, Kang HC, Hahm JH, Kook HI. Two cases of primary cutaneous cryptococcosis. *Korean J Dermatol* 1990;28:216-221
 8. Chung MC, Park SH, Kim KJ, Kang HJ. Primary cutaneous cryptococcosis treated with itraconazole. *Kor J Med Mycol* 1998;3:63-66
 9. Kim HJ, Min HG, Lee ES. Two cases of cutaneous cryptococcosis mimicking cellulitis. *Kor J Med Mycol* 1998;3:190-194
 10. Kim DH, Kim M, Kim SJ, Lee SC, Won YH. A case of primary cutaneous cryptococcosis in patient with iatrogenic cushing's syndrome. *Kor J Med Mycol* 1998;3:195-199
 11. Shin DH, Kim KS, Lee JM, Choi JS, Kim KH. Primary cutaneous cryptococcosis. *Ann Dermatol* 1999;11:27-29
 12. Park JH, Ruoo YW, Lee KS. Primary cutaneous cryptococcosis successfully treated with fluconazole. *Ann Dermatol* 2000;12:148-151
 13. Kang HY, Kim NS, Lee ES. Primary cutaneous cryptococcosis treated with fluconazole. *Korean J Dermatol* 2000;38:838-840
 14. Na YP, Lee BJ, Kim SJ, Lee SC, Won YH. Three cases of cryptococcosis with cutaneous manifestations. *Korean J Dermatol* 2002;40:300-303
 15. Chung WG, Park JS, Park YK, Lee KH. A case of cutaneous cryptococcosis resembling verrucous granuloma. *Kor J Med Mycol* 2002;7:42-46
 16. Kim YJ, Seo SJ, Ro BI. A case of primary cutaneous cryptococcosis misdiagnosed as skin tuberculosis. *Kor J Med Mycol* 2003;8:16-20
 17. Kim YG, Kim HW, Park HC, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Primary cutaneous cryptococcosis mimicking herpes zoster. *Korean J Dermatol* 2013;51:343-347
 18. Kim TW, Park SM, Moon JH, Song M, Kim HS, Kim BS, et al. Primary cutaneous cryptococcosis in a patient with pulmonary tuberculosis. *Kor J Med Mycol* 2013;18:111-116
 19. Hinshaw MA, Longley BJ. Fungal Diseases. In: *Lever's Histopathology of the Skin* 10th Ed. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL Jr., Murphy GF, Xu X, editors. Lippincott Williams & Wilkins, 2009, 609-611