색소피부건조증 환자에서 발생한 안면부 기저세포암의 치료 증례 보고

배재현¹ · 전동근¹ · 김지남¹ · 이명철¹ · 신동혁¹ · 임소덕² · 최현곤^{1*}

건국대학교병원 성형외과학교실¹, 병리학교실²

A Treatment of Basal cell Carcinoma on the Face of a Xeroderma Pigmentosum Patient: A Case Report

Jaehyun Bae, MD¹, Dongkeun Jun, MD¹, Jeenam Kim, MD¹, Myungchul Lee, MD¹,
Donghyeok Shin, MD, PhD¹, So Dug Lim, MD, PhD², Hyungon Choi, MD, PhD^{1*}

Department of Plastic and Reconstructive Surgery¹, Department of Pathology²,
Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea

= Abstract =

Xeroderma pigmentosum is a rare autosomal recessive disease, related to defects in DNA repair mechanism. It presents skin lesions on sun-exposed areas, leading to various skin cancer. Skin lesions can be treated with cryotherapy, skin resurfacing, 5-FU, Imiquimod, topical T4 endonuclease V, radiotherapy and genetic therapy, but invasive skin cancer should be treated by a surgery. We report a 12-year-old female xeroderma pigmentosum patient with recurrent basal cell carcinoma successfully treated by skin grafting. In that there is no cure for this disease, prevention and patient education is most important.

Key Words : Skin neoplasm · Xeroderma pigmentosum · Skin transplantation

서론

색소피부건조증은 드문 상염색체 질환이다. DNA 손상을 찾아내고 복구하는 뉴클레오티드(nucleotide) 절제 복구 기전에 유전적 결함이 있다.¹⁾ 뉴클레오티드 절제 복구 기전은 크게 두가지로, 하나는 DNA의 비정상적인 합성을 인식하고 RNA 중합효소(polymerase) II의 활성을 억제하는 기전과 또 하나는 비정상적으로 자외선에 의해 변형된 DNA를 인식하여 복구를 위해 표시를 하는

기전이 있다.²⁾ 각각 연관된 상세한 기전에 따라 XPA, XPB, XPC, XPD, XPE, XPF, XPG, XPV로 분류 될 수 있다.³⁾ 자외선과 같은 햇빛 노출이 이 질환에서 DNA 손상을 유발하는 대표적인 외부 유발 요인이다. 이러한 점에서 피부암 발병율이 높다. 이러한 증례들이 한국에서는 보고된 바가 외국에 비해 적다. 따라서 본 저자들은 색소피부건조증 환자에서 안면부에 발생한 기저세포암의 치료에 대한 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

12세 여자가 안면과 목 부위의 다양한 크기의 다발성 과각화 판과 결절(scaly patches and nodules)을 주소로 내원하였다. 2세때 일광 노출에 의해 발생한 안면부 화상과 다발성 색소반에 대해 피부과 치료를 받은 경험이 있으며, 내원 6개월전에 청력장애를 진단 받았다. 신체진찰에서 피부는 노출부위에 다양한 크기의 다발성 과각화 판과

Received: March 9, 2020

Revised: March 30, 2020

Accepted: April 26, 2020

+Corresponding author: Hyungon Choi, MD, PhD

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Konkuk University Medical Center, Plastic and Reconstructive Class, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, South Korea

Tel: +82-2-2030-7380, Fax: +82-2-2030-7118

E-mail: 20040059@kuh.ac.kr

Fig. 1. 12-year-old female patient with multiple various sized scaly patches and nodules, poikiloderma, lentiginosis and parchment like skin change

결절, 다형피부증(poikiloderma), 흑색점증(lentiginosis)이 관찰되었고 양피지와 같은 피부 소견(parchment like skin change)을 보였다(Fig. 1). 또한 지능이상, 언어장애, 보행장애 등의 신경학적 이상소견을 보였다.

소아과 협진 하에 시행한 발달평가에서는 신장 및 체중의 발달장애와 더불어 신경학적 장애 및 정신지체 소견을 확인할 수 있었다. 이비인후과에서 시행한 청력검사는 진행 감각신경 난청(progressive sensorineural hearing loss)으로 진단되었으며, 안과진찰에서는 특이 소견 관찰되지 않았다. 피부병변에 대해서 조직검사 진행하였으며 기저세포암으로 확인 되었다. 평균적인 발생시기보다 현저하게 빠른 피부암의 발병을 보이고 있으며, 임상양상을 종합하여 환자는 색소피부건조증으로 진단되었다.

피부과에서 CO2 레이저 치료와 전암병변으로 의심되는 피부병변에 ingenol mebutate 젤 도포로 예방적인 치료를 시행하였다. 레이저 치료 후 3개월 후, 기저세포암 병변의 소실이 관찰되었다. Ingenol mebutate 젤 도포 부위의 과인설성 판 및 색소 이상 등의 임상증상도 개선되었다(Fig. 2).

피부과에서 CO2 레이저 치료 1년 6개월 후 검은 폐양성 피부병변이 코와 좌측 뺨 등에 늘어나 수술적 치료 위해 성형외과로 의뢰되었다(Fig. 3).

기저세포암에 대해 3mm의 경계를 두고 광범위절제를 시행하였다. 코의 병변에 대해서는 연골막위면(supraperichondrial plane)으로, 뺨의 병변에 대해서는 얇은근막이 포함되도록 절제하였다. 동결절편검사에서 왼쪽 뺨의 깊은 경계 쪽으로 악성세포가 발견되어 추가로 지방조직을 포함하여 절제하였다. 또한 5개의 가피부위에 대해 조직검사를

Fig. 2. (A) Clinical photograph of right cheek before CO2 laser ablation. (B) Clinical photograph of right cheek 3 month after CO2 laser ablation. (C) Clinical photograph of left cheek before CO2 laser ablation. (D) Clinical photograph of left cheek 3 month after CO2 laser ablation.

Fig. 3. Preoperative clinical photograph

위해 절제생검을 시행하였다(Fig. 4). 절제된 암종의 병리학적 검색으로 우선 현미경 저배율소견에서 표피나 모낭과 연결된 종양세포들의 모양과 배열양상이 편평상피세포암종과 유사하다(Fig. 5A). 하지만 고배율소견에

Fig. 4. (A) Excised basal cell carcinoma on nose. (B) Excised basal cell carcinoma on left cheek. Additional fat tissue was removed because the deep margin was positive for tumor at first excision. (C) 5 excised eschar lesions on face.

서 일부 기저양세포(basaloid cell) 등지와 사이가 벌어져 분리되는 틈새허상소견(palisade with a cleft forming)(화살표)이 특징이고(Fig. 5B), 기저세포암에 민감한 BerEP4 면역염색에 양성(Fig. 5C)을 보여 기저세포암종으로 확진되었다.

절제된 부위 주변 조직은 피부암 발생 가능성이 있어 재건에 적합하지 않았다. 따라서 결손부위에 서혜부를 공여부위로 하여 전층피부이식을 시행하였다(Fig. 6). 이식된 피부는 5일간 봉합고정드레싱(tie-over dressing)하였고, 수술 후 7일째 봉합사 제거하였다. 9개월 후 외래 방문 시에 잘 생착되어 있음을 확인 할 수 있었다. 색과 피부 양상은 안면부 피부조직과는 이질감이 있으나 윤곽은 자연스러웠으며 구축은 나타나지 않았다. 추가로 검사하였던 5군데의 가피 부위에 대해서는 비정형세포였으며 흉터는 눈에 띄게 생기지는 않았다(Fig. 7).

외래 추적 관찰하던 중, 수술 후 1년 5개월째 수술부위 주변부로 검은 가피를 포함한 궤양성 병변이 관찰되었다. 기저세포암의 재발이 의심되어 재수술 시행하였다. 피하지방을 포함하여 광범위 절제하였고 절제 후 결손부의 크기는 처음 수술과 비슷하였다. 좌측 뺨의 병변은 이전 수술 부위와 접하도록 절제 범위를 정하여 재발가능성을 최소화 하였다. 이전 수술과 마찬가지로 방법으로 하였고 이전 수술과 반대측 서혜부를 공여부위로하여 전층피부 이식을 하였다.

Fig. 5. (A) The shape of tumor cells connected with epidermis and hair follicles looks like squamous cell carcinoma. (Hematoxylin & eosin (H&E) x 40). (B) Black arrow; The basaloid cells form a palisade with a cleft forming from the adjacent tumor stroma. (Hematoxylin & eosin (H&E) x 100). (C) Basal cell carcinoma cells are stained with BerEP4. (BerEP4 x 100).

Fig. 6. (A) Intraoperative clinical photograph. Basal cell carcinoma was removed by wide excision and eschar lesions were removed by excisional biopsy. (B) Full thickness skin graft was done with tie-over compression dressing.

Fig. 7. (A) Photograph of postoperative 5th day. (B) Photograph of postoperative 9 months. Skin graft was well survived and cosmetically tolerable.

Fig. 8. (A) Recurrent ulcerative blackish masses on her nose and both cheek. (B) Second intraoperative clinical photograph. (C) Clinical photograph postoperative 2 weeks. (D) Clinical photograph postoperative 8 months.

Fig. 9. (A) Excised basal cell carcinoma on nose and cheek. (B) 6 excised eschar lesions on face.

수술 2주 후, 8개월 후 이식편은 잘 생착 하였음을 확인 하였다(Figs. 8, 9). 조직검사 결과 이전 수술부위 주변부의 기저세포암 재발로 판독되었다. 현미경 소견상 기저세포 암에 특징적인 염색질이 굵게 덩어리진 균일한 기저양세포로 구성되며, 경계가 좋은 세포동지(cell nest)를 형성하고, 틈새허상소견과 기질의 섬유화나 점액성변성을 일부 보였다.

고찰

색소피부건조증은 모든 인종과 피부유형에 나타날 수 있으며, 그 발병율은 미국에서는 1:1,000,000으로 알려져 있고 일본에서 10배가 높게 나타난다.⁴⁾ 한국에서는 그 공식적인 역학적 조사 없으나 유병율은 1:183,000으로 추정된다. 국내의 발표에 따르면 1971년 이후 대한피부 과학회지에 보고된 색소피부건조증 연구는 총 11건으로 다양한 피부의 악성 종양이 발생함을 확인할 수 있다.⁵⁾ 대표적으로 피부의 특징적인 이상을 보이지만 눈의 기능

장애와 신경학적 발달장애 및 퇴행변화 그리고 점막 등의 다양한 부위의 이상을 보인다. 해외에서 발표된 연구에서 색소피부건조증 환자에서 신경학적 손상이 약 25%에서 동반하여 나타난다고 보고하고 있다.⁶⁾ 하지만 국내에서는 본 증례와 같이 심한 신경학적 손상을 동반 이상이 보고된 바는 드물다.⁵⁾ 심한 경우, De Sanctis-Cacchione Syndrome과 같이 하나 혹은 여러가지의 신경학적으로 비정상적인 임상양상을 보이기도 한다.⁷⁾ 또한, 색소피부건조증 환자는 3000~10000배 가까이 구강내암이 발생할 확률이 높다.^{8,9)} 가장 호발하는 부위는 혀끝이나 혀등으로 밝혀져있다.¹⁰⁾

이렇게 다양한 부위에 이상을 보일 수 있으므로 침범장기의 기능에 대한 다각적이고 정기적인 평가가 중요하다. 암의 유발성을 갖는 대표적인 질환인 만큼 여러 과와 협진을 통해 조기 진단 및 적절한 처치가 필요하다. 이는 암 발생의 예방과 더불어 환자의 기대수명을 늘리는 중요한 요인이다. 우선 피부병변에 대한 조직검사와 더불어, 발달평가를 위해 소아과와 협의하여 신장 및 체중에 대한 추적관찰이 필요하며, 신경학적 장애 및 정신지체 소견에 대한 평가가 필요하다. 또한 안과적 기능장애는 없는지, 이비인후-두경부외과적으로 청력 이상 혹은 구강내 종물은 없는지 확인 하는 것이 중요하다. 2세 이전에 햇빛에 과민감성을 보이거나 주근깨가 두드러지게 보이면 이 질환을 의심해 보아야하며, 10세 이전에 피부암이 진단된다면 유전자 검사를 해보는 것이 좋을 것으로 판단된다. 색소피부건조증 아형에 따라 서로 다른 유전적 결함을 나타낸다. DDB2, ERCC1, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, POLH, XPA, XPC 중, 가족력 및 인종과 임상양상에 따라 의심되는 아형을 찾아 그에 해당하는 유전자 검사를 하게 된다.¹¹⁾

피부 병변은 색소침착부터 피부암에 이르기까지 다양한 형태로 나타난다. 전체 환자의 60%가 적은 자외선 노출에도 피부염 소견을 보이고, 거의 대부분의 환자가 과다색소침착 소견을 보인다. 피부 노화와 다형피부증 변화가 3세에서 5세경에 발생할 수 있으며, 피부암은 8세경에 발생할 수 있다.¹⁾ 편평세포암, 기저세포암, 악성흑색종 등 다양한 형태의 피부암으로 발병할 수 있다. 편평세포암과 기저세포암은 10,000배의 위험도로 발생할 수 있으며, 흑색종은 2,000배의 위험도로 발생할 가능성이 있다.^{12,13)} 흥미롭게도 색소피부건조증 환자에서의 악성흑색종은 좀더 나은 예후를 보이며, 편평세포암은 나쁜 예후를 보인다.¹⁴⁾ 기저세포암의 형태조직학적 아형으로는 결절형, 색소형, 기저편평상피형, 경화형 등 다양하다. 색소피부건조증에서 호발하는 기저세포암은 결절형이

가장 흔하고 색소형이 그 다음으로 흔하다.¹⁵⁾ 본 증례의 검체조직과 같이 기저편평상피양 아형은 세번째로 흔한 것으로 보고되었다.

만약 전암 병변이 일찍 발견된다면, 냉동요법, 레이저, 5-Fluorouracil (5-FU) 도포 등이 고려될 수 있다. 고농도의 isotretinoin을 사용하는 것에 대한 몇몇 연구에서, 이는 일시적으로는 효과적이거나 치료를 중단하였을 때 다수에서 새로운 피부 종양이 발생한다고 보고되었다.¹⁶⁾ Imiquinod 5% 크림은 여러 연구에서 효과가 발표되었다.¹⁷⁾ 이중 개체의 복구 효소(Xenogenic repair enzyme)인 T4 endonuclease V 크림 국소 도포는 한 연구에서 기저세포암의 발병율을 30% 낮추었다고 보고하였다.¹⁸⁾ 경구 Hedgehog pathway 저해제를 복용하면 약 16.5개월 후 피부암의 직경이 61% 줄어들었다는 연구도 있다.¹⁹⁾ 방사선요법도 고려해볼 수 있지만, 방사선 저항성 종양에 대한 보고도 있다.²⁰⁾

침습적인 피부암은 수술적 치료가 필요하다. 광범위절제의 범위는 조직의 낭비를 최소화하며 고려해야한다. 하지만 피부암은 햇빛 노출에 의해 유발될 수 있어 재발이 흔하다. 한 연구에서 피부암이 5년내에 45% 환자에서 재발하였다고 밝혔다.¹⁴⁾ 이는 재발이 되면 광범위절제를 다시 시행해야 할 수 있다는 것과 이 때 재건을 위해 다른 조직이 필요할 수 있음을 의미한다. 그러므로 첫 광범위절제시에 경계에 종양이 포함되어서 안된다. 본 증례에서는 다발성의 피부암이 서로 밀접해 있어서 최소한의 명확한 경계를 두고 절제하였다. 첫 절제 수술 1년 6개월 후에 수술 주변부로 재발하여 다시 광범위절제 수술을 하였다. 만약 다발성 병변이 크고 산재되어 있다면 단일블록절제 후 복부 부위에서 피부이식을 하는 방법도 있다.²¹⁾

수술 시에는 절제된 부위의 위치, 크기, 깊이 등을 고려하여 국소피판술, 피부이식술, 유리피판술 등에서 재건 방식을 선택해야한다. 예를 들어 코 병변에서 연골막을 보존하지 못한 경우에는 유리피판술과 같은 술법으로 재건을 하게 된다.²²⁾ 하지만 본 증례에서는 코의 연골막을 보존할 수 있었기에 피부이식술로 선택할 수 있었다. 특히 전층피부이식을 하여 윤곽이나 부피, 질감 등 미용적으로도 만족스러운 결과를 얻을 수 있었다. 기존 국내에 보고된 비슷한 증례에서도 피부이식술로 절제 부위를 재건하였음을 알 수 있다.⁵⁾

본 증례에서 피부이식시 공여부위는 서혜부로 선택되었다. 이 부위는 햇빛으로부터 노출 적어 피부암 발생의 가능성이 적은 편이다. 그렇다고 하더라도 피부암 재발로부터 완전한 치료가 되는 것은 아니다. 근본이 되는 원인을 치료하는 것은 현재까지 불가능하다. 따라서 피

부암이 발생하지 않도록 예방을 하는 것이 필수적이다. 국소 자외선 차단제 도포, 긴소매의 옷 및 모자 착용 등이 햇빛으로부터 보호해주어 DNA 손상이 발생할 가능성을 낮춰 줄 수 있다. 또한 전암병변의 조기 발견을 위해 주기적인 추적관찰이 필요하다. 치료가 늦어져 병변이 커진다면 만족스러운 재건을 하기에 어려움이 있다. 본 증례에서도 비교적 일찍 발견할 수 있어 최소한의 범위에 대한 절제로 재수술을 마칠 수 있었다.

본증례는 전형적인 피부소견과 함께 신경학적 이상소견을 보인 심한 형태의 색소피부건조증의 진단 및 재발되는 악성 피부병변의 치료에 대한 흥미로운 증례로 생각되어 보고하는 바이다.

References

- 1) Lehmann J, Seebode C, Martens MC, Emmert S. *Xeroderma Pigmentosum - Facts and Perspectives*. *Anticancer Res*. 2018; 38:1159-1164.
- 2) Friedberg E. *The discovery that xeroderma pigmentosum (XP) results from defective nucleotide excision repair*. *DNA Repair*. 2004;3:183-195.
- 3) Black JO. *Xeroderma Pigmentosum*. *Head Neck Pathol*. 2016;18:139-144.
- 4) Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. *Xeroderma pigmentosum*. *Orphanet journal of rare diseases*. 2011;6:70.
- 5) Lee JS, Kang HY, Lee ES, Kim YC. *Two Cases of Xeroderma Pigmentosum with Skin Cancer*. *Korean J Dermatol*. 2005;43:233.
- 6) Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. *Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair*. *Journal of medical genetics*. 2011;48:168-176.
- 7) Kumar J. *De Sanctis-Cacchione Syndrome*. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. 2020.
- 8) Mahindra P, DiGiovanna JJ, Tamura D, Brahim JS, Hornyak TJ, Stern JB, et al. *Skin cancers, blindness, and anterior tongue mass in African brothers*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;59:881-886.
- 9) Shah JP, Patel SG. *American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology, Cancer of the Head and Neck*. BC Decker Inc, Hamilton, London. 2001;1:77-99.
- 10) Chidzonga MM, Mahomva L, Makunike-Mutasa R, Masanganise R. *Xeroderma pigmentosum: a retrospective case series in Zimbabwe*. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2009;67:22-31.
- 11) Adam M, Ardinger H, Pagon R, Wallace S, Bean L, Stephens K, et al. *Xeroderma Pigmentosum*. *GeneReviews*. 2016.
- 12) Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, Khan SG, Ueda T, Boyle J, et al. *Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair*. *J Med Genet*. 2011;48:168-176.
- 13) Kraemer KH, Lee M-M, Andrews AD, Lambert WC. *The role of sunlight and DNA repair in melanoma and nonmelanoma skin cancer: the xeroderma pigmentosum paradigm*. *Archives of dermatology*. 1994;130:1018-1021.
- 14) Sibar S, Findikcioglu K, Erdal AI, Barut I, Ozmen S. *Technical Aspects and Difficulties in the Management of Head and Neck Cutaneous Malignancies in Xeroderma Pigmentosum*. *Arch Plast Surg*. 2016;43:344-351.
- 15) Ghartimagar D, Ghosh A, Shrestha SR, Shrestha S, Thapa S, Narasimhan R, et al. *Basal Cell Carcinoma in Cases with or without Xeroderma Pigmentosum*. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2017;56:432-437.
- 16) Lehmann J, Schubert S, Emmert S. *Xeroderma pigmentosum: diagnostic procedures, interdisciplinary patient care, and novel therapeutic approaches*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:867-872.
- 17) Roseeuw D. *The treatment of basal skin carcinomas in two sisters with xeroderma pigmentosum*. *Clinical and experimental dermatology*. 2003;28:30-32.
- 18) Cafardi JA, Elmetts CA. *T4 endonuclease V: review and application to dermatology*. *Expert opinion on biological therapy*. 2008; 8:829-838.
- 19) Fife D, Laitinen MA, Myers DJ, Landsteiner PB. *Vismodegib Therapy for Basal Cell Carcinoma in an 8-Year-Old Chinese Boy with Xeroderma Pigmentosum*. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:163-165.
- 20) Son WI, Byeon JH. *A Patient with Xeroderma Pigmentosum Developing Radioresistant Basal Cell Epithelioma*. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg*. 2003;30:101.
- 21) Ozmen S, Uygur S, Eryilmaz T, Ak B. *Facial resurfacing with a monoblock full-thickness skin graft after multiple malignant melanomas excision in xeroderma pigmentosum*. *J Craniofac Surg*. 2012;23:1542-1543.
- 22) Lasso JM, Yordanov YP, Pinilla C, Shef A. *Invasive basal cell carcinoma in a xeroderma pigmentosum patient: facing secondary and tertiary aggressive recurrences*. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25:e336-e338.