

전신성 홍반성 루푸스와 동반된 후천성 C1 결핍증

연세대학교 의과대학 내과학교실

강이화 · 신장렬 · 류동렬 · 송정식 · 이원기 · 박용범 · 이수곤

=Abstract=

Acquired C1 inhibitor deficiency associated with SLE

Ea Wha Kang, M.D., Jang Yel Shin, M.D., Dong Ryeal Ryu, M.D.,
Jungsik Song, M.D., Won Ki Lee, M.D.,
Yong Beom Park, M.D. and Soo Kon Lee, M.D.

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Acquired C1 inhibitor deficiency is a rare syndrome which usually presents with episodes of angioedema. The association of lupus erythematosus and angioneurotic edema has been previously reported but is usually related to hereditary C1 inhibitor deficiency. Currently the relationship between acquired C1 inhibitor deficiency and lupus erythematosus is being discussed. So we report the case of a previously healthy 28-year-old woman, who developed simultaneously and acquired angioneurotic edema and systemic lupus erythematosus. (Korean J Med 61:91-94, 2001)

Key Words : Lupus erythematosus, Systemic; Angioneurotic edema; Acquired C1 inhibitor deficiency

서 론

맥관부종 (angioedema)은 1882년 Quincke 등에 의해 처음 기술된 질환으로 약물, 외상, 감염 등 여러 가지 원인에 의해 진피 및 피하 지방층의 혈관 투과성이 증가되어 안면, 사지, 기도와 복부장기에 통증과, 소양증을 동반하지 않는 부종을 유발하는 질환이다.

1888년에 Osler 등이 유전성 맥관부종에 대해 처음 기술하였으며, 이는 보체의 조절 단백질의 일종인 C1 inhibitor (이하 C1 INH)의 결핍 및 기능 이상에 의해 부종이 발생하는 것으로 상염색체 우성으로 유전되는 질환이다.

후천성 C1 INH 결핍은 흔하지 않은 질환으로 1969년 Costanzi 등에 의해 처음 보고되었으며 1972년 Caldwell 등이 임파구증식성 질환 (Lymphoproliferative disease)에 동반된 제 1형을 보고하였으며, 1987년에는 Alenz 등이 C1 INH에 대한 자가 항체 생성에 의해 유발되는 제 2형을 보고하였다. 후천성 C1 INH 결핍은 가족력이 없는 것, 늦은 발병, C1q 수치의 감소 등이 유전성 C1 INH 결핍과 구별되는 특징이다. 전신성 홍반성 루푸스와 동반된 맥관부종은 주로 유전성 C1 INH 결핍에 의한 것이 보고 되었으며¹⁾, 후천성 C1 INH 결핍에 의한 맥관부종과 동반된 전신성 홍반성 루푸스 발생의 증례가 드물어 이에 보고하는 바이다.

• 접수 : 2000년 5월 23일

• 통과 : 2000년 6월 27일

• 교신저자 : 이수곤, 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지, 연세대학교 의과대학 내과학교실 (120-752)

E-mail : sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr

증 례

환 자 : 권○경, 여자, 28세

주 소 : 고열과 안면 부종, 협부의 나비모양 홍조

현병력 : 평소 건강히 지내던 중 내원 2개월전부터 안면 부종이 생겼으며, 1개월전부터 일광 노출시 심해지는 협부의 나비모양 홍조와 압통이 없는 구강내 궤양이 생겼고, 내원 1주일전부터 고열이 지속되어 내원하였다.

과거력 : 결핵, 고혈압, 당뇨, 간염 및 알레르기성 질환에 대한 특이 사항 없음

가족력 : 특이 소견 없음

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 130/70 mmHg, 맥박 84 회/분, 체온 38.3 °C, 호흡수 16 회/분이었고 키 162 cm, 몸무게 54 kg이었다. 주로 안검, 입술의 안면 부종과 협부의 나비모양 홍조를 보이고 있었고 구강내 궤양이 관찰되었다. 경부에 림파절 종대가 관찰되었고, 결막은 창백하였으나 공막에 황달은 없었다. 호흡음은 깨끗하였고 심음은 규칙적이었으며 잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였으며 복부 장기는 촉진되지 않았다. 사지에 함요 부종은 없었으며, 관절의 압통이나 부종은 관찰되지 않았다.

검사소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 2,570/mm³ (다형 백혈구 35.8 %, 림프구 48.6 %, 단핵구 13.2 %, 호산구 0.8 %), 혈색소 9.1 g/dL, 혈소판 78,000/mm³이었고, 적혈구 침강속도 (ESR)는 57 mm/hr이었고, CRP는 0.1 mg/dL이하였다. 혈청내 전해질검사, 간기능검사, 간염항원검사, 요검사 및 대변검사는 모두 정상 범위 내지 음성이었다.

혈청내 철 및 철결합능, 페리틴은 각각 52 µg/dL, 199 µg/dL, 567 ng/dL였고, haptoglobin은 294 mg/dL로 정상이었다. 면역 혈청학적 검사상 RF <20 IU/mL, ANA 1:640 양성; (mixed type), anti-dsDNA 1:160 양성, anti-Ro /La/Sm/RNP (-/-/-/-), lupus anticoagulant (-), anti-cardiolipin IgM/IgG (-/-), VDRL (-), circulating immune complex 8.69 µg/mL (<1.23), IgG/A/M 638/223/77.9 mg/dL (700-1600/70-400/40-230), Total IgE 384.04 IU/mL (<91)였다. 보체 정량검사상, C1q 2.0 mg/dL (10-20), C2 1.5 mg/dL이하 (1.6-3.6), C3 20 mg/dL (90-180), C4 7 mg/dL이하 (10-40), CH50 10 CH50/mL이하 (>50)이었고, C1 INH 16 mg/dL (>12)이었다. 바이러스 혈청검사상 parvo virus IgM/IgG (-/-),

Figure 1. A 28-year-old woman shows malar rash and angioneurotic edema on face, lip and eyelid

CMV IgM (-), HSV IgM (-), VZV IgM (-), EBV EA IgM/IgG (-/-), EBV EBNA IgG (-) 였다. 혈액, 객담, 소변, 대변의 균배양 검사상 음성이었다.

방사선 검사상 단순 흉부 촬영과 단순 복부 촬영상 특이 소견 없었고, 경부 임파절 조직 검사상 반응성 증식 소견외에 특이 소견은 없었다.

치료 및 경과 : 상기 증례는 가족력이 없고 20대 중반의 늦은 발병, 감소된 Clq수치, 정상 C1 inhibitor수치로 전신성 홍반성 루푸스와 동반된 후천적 맥관부종으로 진단하여 hydroxychloroquine 400 mg/day과 비스테로이드성 소염진통제 투여하면서 외래 추적 관찰중이다.

고 찰

후천성 C1 inhibitor (이하 C1 INH)결핍은 유전자 이상에 의한 양적 결핍이나 기능이상에 의한 유전성 C1 INH결핍보다 흔치 않으며, 1972년에 처음 보고된 이래 현재까지 약 40예가 보고되었다¹⁾. 생물학적 이상이 바로 임상 양상으로 나타나지는 않으며, 이상이 있는 50%의 환자에서는 맥관부종을 보이지 않는다. 임상 양상은 주로 세가지 장기의 국소적 부종으로 나타나는데 첫째, 얼굴, 손, 사지, 둔부의 피하조직의 부종이며 둘째, 2시간에서 24시간내에 나타나는 위장관, 방광 등의 내부기관의 부종으로 오심, 구토, 연하장애, 복통 등의 위장관증상을 보이며, 셋째, 2일에서 5일내에 후두부종으로 인한 호흡

관관을 보이게 된다.

C1 INH는 간세포와 거식세포에서 주로 생성되는 단백질로 보체계 활성의 고전적 체계의 조절작용에 중요한 역할을 담당하고 있다. 이는 주로 두가지 경로로 이루어지는데 첫 번째는 보체의 고전적 체계 활성의 시작인 C1의 활성을 억제하며, 둘째는 C1 INH 자체가 Hageman factor와 factor XII의 직접적인 억제물질로 작용하여 염증 반응 매개 물질의 활성을 억제하게 된다. 맥관부종의 발생시 초기 유발 요인은 확실치 않으나 감염, 외상, 생리, 감정적 요인 등이 주요인으로 생각되고 있으며, 이러한 초기 자극에 의하여 활성화된 보체계는, 억제인자인 C1 INH가 결핍된 상태에서 지속적으로 활성화되기 시작하여, 염증의 최종적 결과로 혈관의 투과성 증대로 인한 이차적인 부종이 발생한다.

후천성 C1 INH 결핍에는 2가지형이 있다. 대부분의 후천성 C1 INH 결핍은 기저 질환으로 악성 질환을 가지는 제 1형으로 악성림프종, 만성 골수성 백혈병, Waldenström씨병, 다발성 골수암 등의 B-임파구증식성 질환 등을 동반한다. 맥관부종은 이런 혈액질환이 발병하기 수 개월이나 수 년전에 시작되는 것이 보통이며, 이것은 C1 INH의 합성이나 기능 이상에 의한 것이 아니라, 종양세포가 anti- idiotypic antibody를 생성해 C1 INH의 소모를 유발하여 C1 INH 결핍이 오게 된다²⁾.

최근 들어 새로운 아형인 제 2형이 보고되었는데³⁾, 이러한 환자에서는 간세포나 거식세포에서는 정상 C1 INH를 생성하여 양적으로는 충분하나, 자가항체에 의하여 기능적으로 비활성인 96KD (정상 105KD)의 C1 INH로 변형되어 맥관부종을 보인다. 이 자가항체의 작용기전은 C1 INH와 C1s의 상호작용을 방해하여 C1s의 활성을 억제하는 것으로 C1 INH의 반응중심 (reactive center)이 자가항체가 인식하는 epitope일 가능성이 제시되었다. Donaldson이 실험적으로 이 사실을 밝혔으며⁴⁾, Shipping 등은 자가항체가 결합할 수 있는 C1 INH 분자의 2개의 epitope을 밝힌바 있다⁵⁾. 이런 자가항체의 생성을 유도하는 기전은 명확하지 않으나, 바이러스, 약물, 여러 화학물질에 의하여 정상적으로는 면역반응을 일으키지 않는 C1 INH의 작용 부위의 일부가 노출되어 자가항체의 생성을 유도했을 것이라는 가설이 제기되고 있다. 1996년에 Fazza 등은 parve 바이러스 감염이 있는 환자들 중 일부에서 C1 INH 결핍과 연관된 맥관부종이 있으면서, ANA 양성이나 전신성 홍반성 루푸스를 동반

하는 것을 보고하여 위 가설을 뒷받침하였다⁶⁾.

본 증례에서는 맥관부종을 주소로 내원하여 전신성 홍반성 루푸스가 동반되어 있음을 진단하였으며, 가족력이 없고 발병연령이 20대 후반으로 늦으며, C1q는 감소되었으나, C1 INH는 정상인 점으로 제 2형 후천성 C1 INH결핍으로 진단하였다. 특이한 점은 맥관부종이 생기면서 전신성 홍반성 루푸스의 발병이 시작되었다는 것으로, 맥관부종의 원인으로 후천성 C1 INH결핍이 의심될 경우 기저 질환으로 혈액 질환뿐 아니라 자가면역 질환의 가능성에 대해서도 염두에 두어야 할 것으로 생각된다.

두 질환의 인과관계는 현재까지 정립된 가설이나 밝혀진 사실이 드물어 뚜렷치 않다. 루푸스와 동반된 맥관부종에 대한 문헌 고찰을 보면, 현재까지 유전성 C1 INH결핍에 의한 것이 많이 보고되어 있는데^{1, 7, 8)}, 이 경우엔 유전적 C1 INH결핍에 의한 C1, C2, C4의 만성적 결핍이 전신성 홍반성 루푸스 발병의 요인으로 생각되어지고 있다. 한편, 본 증례에서와 같이 루푸스와 동반된 후천성 맥관부종의 원인으로 생각해볼 수 있는 것은 제2형 후천성 C1 INH결핍에서 실험적으로 자가항체가 발견되고 있어^{10, 11)}, 자가항체가 후천성 맥관부종의 원인일 수 있을 것으로 보고되어 있다. 따라서 루푸스 자가항체 중 C1 INH에 대한 자가항체가 존재할 가능성이 제기되고 있다. 하지만 루푸스 환자들 중에서 자가항체를 밝혀보려는 시도에서^{12, 13)}, C1 INH에 대한 자가 항체를 가진 환자가 거의 없어 이를 입증하지는 못하였다.

이런 경우 치료에는 고전적인 C1 INH 농축액이나, 남성호르몬인 안드로겐은 효과가 없는 것으로 알려져 있으며, 주로 기저질환으로 동반된 전신성 홍반성 루푸스에 대한 면역억제요법이 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 현재까지 도움이 된다고 알려진 치료로는 혈장분리술, 사이클로포스파마이드, 스테로이드, 항말라리아제 등이 있으며^{14, 15)}, Ochonisky 등이 hydroxychloroquine (400 mg/day) 치료 1년 후 맥관부종과 전신성 홍반성 루푸스가 재발하지 않고 C1 INH이 정상 범위로 회복됨을 보고한 예가 있다¹⁾.

요 약

저자들은 안면 부종을 주소로 내원한 맥관부종 환자에서 전신성 홍반성 루푸스와 동반된 제 2형 후천성 C1 INH 결핍 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

두 질환의 상호 인과관계나 연관성에 대해서는 정확한 기전이 밝혀져 있지 않으나, 두 질환 모두 자가항체와 관련성이 있는 질환으로 이에 대해 앞으로 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Ochonisky S, Intrator L, Wechsler J, Revuz J, Bagot M. *Acquired C1 inhibitor deficiency revealing systemic lupus erythematosus. Dermatology* 186:261-263, 1993
- 2) Warren R. *Heymann. Acquired angioedema. J Am Acad Dermatol* 36:611-615, 1997
- 3) Jackson J, Sim RB, Whelan A, Feighery C. *An IgG autoantibody which inactivates C1-inhibitor. Nature* 323:722-724, 1986
- 4) Donaldson VH, Wagner CJ, Davis AE 3rd. *An autoantibody to C1-inhibitor recognizes the reactive center of the inhibitor. J Lab Clin Med* 127:229-232, 1996
- 5) He S, Tsang S, North J, Chohan N, Sim RB, Whaley J. *Epitope mapping of C1 inhibitor autoantibodies from patients with acquired C1 inhibitor deficiency. J Immunology* 156:2009-2013, 1996
- 6) Fawaz-Estrup F. *Human parvovirus infection: Rheumatic manifestations, angioedema, C1 esterase inhibitor, ANA positivity, and possible onset of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol* 23:1180-1185, 1996
- 7) Duhra P, Holmes J, Porter DI. *Discoid lupus erythematosus associated with hereditary angioneurotic oedema. Br J Dermatol* 123:241-244, 1990
- 8) Cox NH, West NC, Ive FA, Bird G, Fay A. *Lupus erythematosus and hereditary angioedema. Br J Dermatol* 125:82-83, 1991
- 9) Brickman CM, Toskos GC, Balow JE, Laweley TJ, Santaella M, Hammer CH, Frank MM. *Immuno-regulatory disorders associated with hereditary angioedema. J Allergy Clin Immunol* 77:749-757, 1986
- 10) Chevailler A, Arlaud G, Ponard D, Pernollet M, Carrere F, Renier G, Dronet M, Hurez D, Gardais J. *C1 inhibitor binding monoclonal immunoglobins in three patients with acquired angioneurotic edema. J Allergy Clin Immunol* 97:998-1008, 1996
- 11) Ordi-Ros J, Paredes J, Detarsio G, Vilardell M. *Autoantibodies to C1 inhibitor in patients with lupus disease. J Rheumatol* 24:1856-1857, 1997
- 12) Jazwinska EC, Gatenby PA, Duncley H, Serjeantson SW. *C1-inhibitor functional deficiency in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Immunol* 92:268-273, 1993
- 13) Alsenz J, Bork K, Loos M. *Autoantibody-mediated acquired deficiency of C1 inhibitor. N Engl J Med* 316:1360-1366, 1987
- 14) Donaldson VH, Bissler JJ, Welch TR, Burton MF, Davis AE 3rd. *Antibody to C1-inhibitor in a patient receiving C1-inhibitor infusions for treatment of hereditary angioneurotic edema with systemic lupus erythematosus reacts with a normal allotype of residue 458 of C1-inhibitor. J Lab Clin Med* 128:438-443, 1996
- 15) Donaldson VH, Bernstein DI, Wagner CJ, Michell BH, Scinto J, Bernstein IL. *Angioneurotic edema with acquired C1 inhibitor deficiency and autoantibody to C1 inhibitor : response to plasmapheresis and cytotoxic therapy. J Lab Clin Med* 119:397-406, 1992