

= 증례보고 =

가족성 레시틴-콜레스테롤 아실트랜스퍼레이스 결핍증

나정화 · 김현승

가톨릭대학교 의과대학 안과 및 시과학교실

목적 : 양안 각막 기질의 혼탁을 보이는 가족성 레시틴-콜레스테롤 아실트랜스퍼레이스 결핍증 환자 1예를 보고하는 바이다.
증례요약 : 양안 각막 주변부에 환상의 혼탁을 보이는 26세 남자 환자가 내원하였다. 세극등현미경검사, 각막 두께, 각막 내피세포 수, 안저 검사와 혈액 및 소변 검사를 시행하였다. 그리고 신장 조직 생검을 하여 hematoxylin and eosin (H&E) 염색 검사 및 전자 현미경 검사를 실시하였다. 그 결과 다소의 용혈성 빈혈, 단백뇨, 혈뇨, 고트리글리 세리드혈증, HDL-콜레스테롤 감소, 레시틴-콜레스테롤 아실트랜스퍼레이스 결핍이 있었고, 신장 조직 검사 상 모세혈 관 벽 두께 증가, 다양한 크기의 세포 외 전자투과성 액포와 그 안에 지방 조직의 침착물인 층판 봉입체(lamellar inclusion body)가 발견되었다.

결론 : 양안 각막 혼탁이 가족성 레시틴-콜레스테롤 아실트랜스퍼레이스 결핍증 환자에서 지방 대사장애에 의한 전신 적인 임상 양상의 하나로 나타남을 알 수 있었다.

〈한안지 49(5):831-834, 2008〉

1968년 노르웨이에서 Gjone and Norum이 빈혈, 단백뇨, 그리고 지질의 각막 축적 등 세 가지 임상양상을 보이는 세 명의 성인 자매들에게서 가족성 레시틴-콜레스테롤 아실트랜스퍼레이스(Lecithin Cholesterol Acyltransferase, LCAT) 결핍증이 있음을 발견하여 새로운 증후군으로 보고한 이래 여러 나라에서 그와 같은 임상 양상을 보이는 증례들에 대하여 수 차례 보고하였다.¹⁻⁴ 가족성 LCAT 결핍증은 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 16번 염색체의 LCAT 유전자의 돌연변이에 의하여 발생한다.⁵ 이것은 흔히 만날 수 있는 질환은 아니지만 신부전 및 동맥 경화 등을 일으킬 수 있는 중요한 질환이므로 각막 혼탁 환자에게서 가족성 LCAT 결핍증을 감별해 줄 수 있어야 한다.

아직까지 국내 보고가 없는 가족성 LCAT 결핍증 환자의 임상 양상 및 병리조직학적 소견을 소개하고자 한다.

증례보고

26세 남자 환자가 어려서부터 있어온 양안 눈동자

서 보이는 회백색 테두리를 주소로 내원하였다(Fig. 1). 3년 전부터는 혈뇨가 발생하여 내과 진료 중이었다. 그 외의 전신적인 이상 소견은 없었다. 가족력 상 아버지, 어머니에게서 모두 신장결석이 있었던 이외 다른 특이 사항은 없었다.

초진 시 우안 나안 시력 0.5, 좌안 나안 시력 0.6, 양안 모두 교정 시력 1.0을 보였고 안압은 우안 14 mmHg, 좌안 16 mmHg이었다. 세극등 현미경 검사 상 양안에 전반적인 각막 기질의 혼탁이 보이고 주변환(peripheral arcus)과 각막 윤부 사이에 희미하게 투명대(lucid interval)가 관찰되었다(Fig. 2). 각막 두께는 우안이 605 μm , 좌안이 497 μm 로 정상 범위 이내였으며 각막 내피세포 밀도는 우안이 3,584개/ mm^2 , 좌안 2,915개/ mm^2 로 역시 정상이었고 다면성(polymegathism) 및 다형성(polymorphism)에도 이상 소견은 없었다. 안저 검사 상에서도 정상 소견을 보였다.

이상의 문진 및 안과적 검사 소견을 통하여 환자의 각막 혼탁이 전신적 질환과 연관이 있을 가능성이 있어 그에 대한 혈액 및 소변 검사를 시행하였다. 적혈구 및 혈색소 수치가 각각 $4.35 \times 10^9/\text{L}$, 13.5g/dL로 정상보다 낮은 용혈성 빈혈이 있음을 알 수 있었으며, 혈뇨와 단백뇨 소견을 보였다. 총 콜레스테롤(Total cholesterol, TC)은 150 mg/ml로 정상 범위 이내이지만 트리글리 세리드(TG)는 430 mg/dL로 정상보다 증가되어 있었으며 고밀도 콜레스테롤(HDL cholesterol)은 16

〈접수일 : 2007년 5월 31일, 심사통과일 : 2007년 12월 4일〉

통신저자 : 김 현 승

서울시 영등포구 여의도동 62

가톨릭대학교 성모병원 안과

Tel: 02-3779-1243, Fax: 02-761-6869

E-mail: sara514@catholic.ac.kr



Figure 1. Photograph of the eyes of a 26-year-old man with bilateral corneal peripheral arcus.

mg/dL로 정상보다 현저하게 저하되어 있었고 저밀도 콜레스테롤(LDL cholesterol)은 정상범위 이내였다. 총 콜레스테롤에 대한 콜레스테롤 에스테르(cholesterol esters, CE)의 비율은 39%로 정상보다 낮았다. 따라서 HDL의 전구 단계에서 결핍된 물질이 있을 것이라 추정하여 그에 대한 검사를 시행하였다. 이 환자에게는 HDL의 구성물질이 되는 Apo A-I, Apo A-II, 그

리고 LCAT의 저하가 관찰되었다. 특히 LCAT는 0.01 nmol/ml/hr/37℃미만으로 정상치에 비하여 절대적으로 결핍되어 있는 것을 알 수 있었다.

환자의 신장에서 조직검사를 시행하여 얻은 검체는 H&E염색에서 모세혈관 벽두께 증가와 사구체 간질의 경한 확장 소견이 보였으며 전자 현미경 상에서 다양한 크기의 세포 외 전자투과성 액포와 그 안에 지방 조직의 침착물인 층판 봉합체(lamellar inclusion body)가 관찰되었다(Fig. 3).

이상의 결과에서 본 환자는 각막에 주변환과 기질의 혼탁을 보이며 혈중 LCAT가 감소되어 있고 고밀도 콜레스테롤과 Apo A-I이 현저히 감소되어 있으며 단백뇨와 신장 장애 소견을 보이는 가족성 레시틴-콜레스테롤 아실트랜스퍼레이스 결핍증으로 진단할 수 있었다.

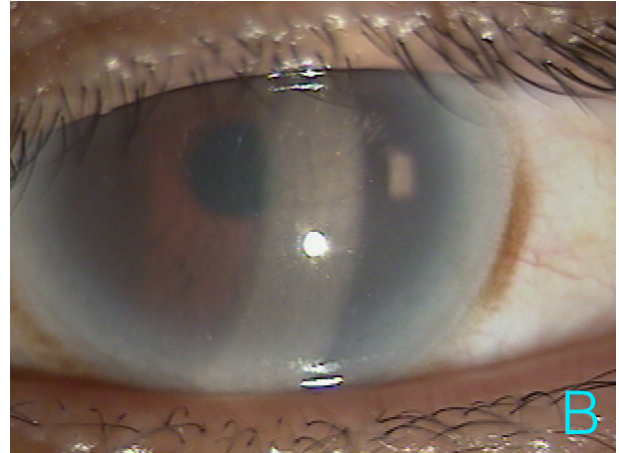
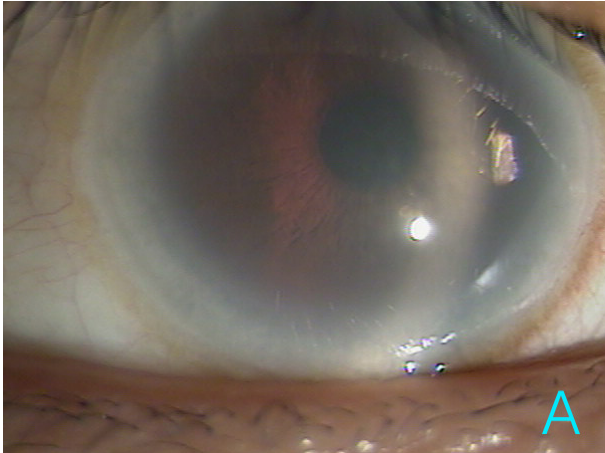


Figure 2. Slit-lamp examination show diffuse, cloudy, drop-shaped opacities involving the entire cornea (A) Right cornea (B) Left cornea.

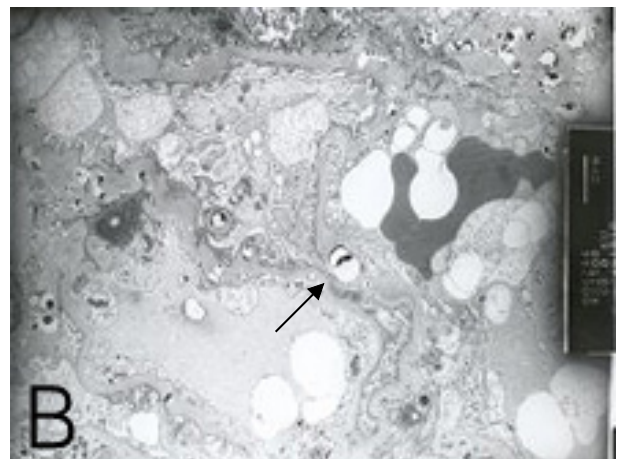
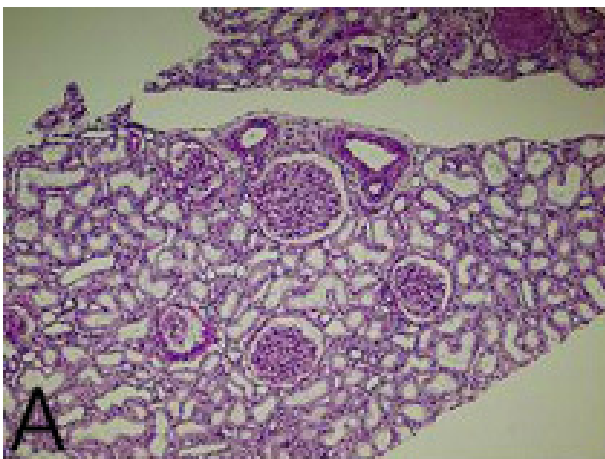


Figure 3. Histopathologic findings of kidney were consistent with Familial lecithin cholesterol acyltransferase deficiency. (A) H&E stains showed capillary wall thickening and mild mesangial widening. (B) Characteristic EM finding was various sized electron-lucent vacuoles with lamellar inclusion body (arrow).

고 찰

HDL은 세포 내 과잉 콜레스테롤을 간세포로 보내 제거함으로써 동맥경화를 예방하는 지단백으로 이같은 역할을 할 수 있게 하는 핵심적인 효소가 LCAT이다. 원판형인 신생 HDL은 유리 콜레스테롤을 제한된 양만 받을 수 있지만 LCAT에 의하여 유리 콜레스테롤 (Free Cholesterol, FC)이 콜레스테롤 에스터(CE)로 에스테르화 함으로써 신생 HDL이 구형의 HDL3와 HDL2로 전환되면 세포 내 콜레스테롤을 HDL 내로 더 많이 받을 수 있게 된다.⁵⁻⁸ LCAT에 의하여 성숙화된 HDL은 이어서 다시 VLDL (Very low density lipoprotein), IDL, 그리고 CE를 핵으로 가지는 LDL 등으로 분해되고 이들은 세포 내로 콜레스테롤을 분비하고 HDL이 그 콜레스테롤을 간 또는 신장으로 보내 대사되도록 한다.⁸ 이와 같이 LCAT는 FC을 CE로 변화시킴으로써 콜레스테롤 대사 및 지단백 대사 과정에 중요한 역할을 하게 된다.^{6,8}

가족성 LCAT 결핍증은 선천적으로 LCAT가 결핍됨으로 인하여 혈장 및 조직에 FC이 비정상적으로 증가되며 대부분의 혈장 지단백들이 비정상적인 분포를 보이게 된다. 정상적으로 체내 총 콜레스테롤의 2/3에서 3/4정도가 CE의 형태로 있어야 하는데 이 질환에서는 80~100%가 FC의 형태로 존재하므로 본 증례의 환자에서와 같이 FC이 증가하고 반면 CE는 감소한다. TG를 주로 가지는 아포리포프로테인 B (Apo B-containing lipoprotein)들이 혈장 내로 TG를 분비하고 VLDL, IDL 등으로 가수분해 되고 LDL로 전환되어야 하는데 그러한 대사과정이 일어나지 못하여 고트리글리세리드혈증을 보이게 되고 VLDL은 증가하며 LDL은 감소하는 양상을 보인다. 그리고 HDL은 정상치의 약 25% 정도까지 감소한다. HDL의 주된 아포지단백인 Apo A-I과 Apo A-II도 더불어 감소하게 된다.^{6,8}

본 증례의 환자에서 발견되는 바와 같이 가족성 LCAT 결핍증의 임상 양상은 눈, 신장, 적혈구에 특징적으로 나타났다. LCAT 결핍 때문에 각막으로부터 FC와 인지질을 제거하는 기능이 부족하여 특징적인 각막 혼탁을 나타내었다. 다른 안과적 양상으로 정맥확장, 혈관무늬 망막증, 유두 주위 출혈 등의 망막 변화도 있을 수 있다.^{8,9} 신질환은 가족성 LCAT 결핍증 환자의 주된 사인으로 주로 20대에 단백뇨가 발견되고 30~40대에 신부전이 발생하게 된다. LDL이 신장 모세 혈관 내에 침착되어 내피세포 및 혈관의 손상을 야기시킨다고 생각된다.⁸ 적혈구 막 지질 성분의 구성이 변화함으로 인하여 표적세포가 되어 이차적으로 경한 용혈 현상을 보여^{6,8} 대부분의 환자들에서 혈색소가 대

략 10~11 g/dl로 감소한다.

각막 혼탁의 원인이 되는 다양한 전신 질환들 중 가족성 LCAT 결핍증과 감별해 주어야 할 질환들로는 고지단백혈증, Schnyder 결절 이상증(Schnyder's crystalline dystrophy), 시스틴증(Cystinosis), 탄지에르질환(Tangier disease), 그리고 물고기 눈 증후군 등이 있다.^{5,9} 고지단백혈증은 임상적으로 황색 판종 및 결막황색증, 지방결막병증 등이 함께 나타나는 것으로 감별할 수 있다.⁹ Schnyder 결절이상증은 각막 혼탁이 주로 상피하 보우만층과 각막실질 앞쪽으로 특징적인 양측성 바늘모양의 결정체혼탁이 나타나는데 병변 주위로 투명대가 있고 그 주위로 흔히 지질환이 관찰된다.^{10,11} 시스틴증은 특징적으로 번쩍거리는 바늘모양이나 직사각형의 시스틴 결정이 주로 주변부 각막 기질의 앞쪽에 침착되며 시간이 지남에 따라 각막중심부와 전층에 퍼질 수 있다.⁹ 탄지에르질환은 HDL의 완전결핍을 보이는 상염색체 열성질환으로 CE가 축적되어 각막 기질에 전반적으로 뿌옇게 보이는 혼탁이 오는데 후부 각막 기질에 물결 모양의 작은 점들이 나타나거나 주변부 수평 경선 부위에 혼탁이 생기기도 하지만 노인환은 보이지 않는다.⁹ 특히 물고기 눈 증후군에서는 지방이 각막 기질에 침착하여 각막 둘레에 환을 이루는 모양으로 나타나는데 가족성 LCAT 결핍증보다 더 집중적으로 선명하게 발생한다. 가족성 LCAT 결핍증은 LCAT 유전자의 완전한 돌연변이로 인한 것인데 물고기 눈 증후군은 부분적인 돌연변이로 인한 것으로 LCAT 양은 정상이나 혈청 내 콜레스테롤 및 TG, VLDL 등이 증가하고 HDL과 다른 아포지단백들이 감소하며, 신장이나 적혈구는 침범하지 않으므로 빈혈이나 단백뇨 등은 나타나지 않는다.^{6,8,9} 따라서 질환들은 세극등 현미경 상에서 관찰되는 특징적인 각막 혼탁의 양상 및 각 질환의 전신적인 임상 양상과 혈액 검사를 통하여 감별 진단할 수 있겠다.

가족성 LCAT 결핍증 환자의 치료로는 식이 지방 섭취의 제한과 약물요법으로 LDL의 감소를 보일 수 있다고 하나 이것으로 신장 손상이나 조직 내 지방 침착을 예방할 수 있는지는 알 수 없다. 시력에 심각한 장애를 일으킬 정도로 각막혼탁이 심해지면 각막 이식을 시행할 수 있으며 말기 신부전의 경우 신장 이식을 시행할 수 있다.^{5,6,8} 본 증례 환자의 경우 각막 혼탁의 정도가 미용적으로는 문제가 있으나 기능적으로는 시력에 장애를 줄 정도의 심한 혼탁이 아니었으므로 안과적인 치료가 필요하지는 않았으나 이 질환의 진단이 의미 있는 이유는 신부전 및 동맥 경화 등이 나타날 수 있으므로 그에 대한 조기 발견 또는 예방을 위한 노력이 가능하기 때문이다.

이상과 같이 아직 국내 보고가 없는 양안 각막 기질의 혼탁을 보이는 가족성 LCAT 결핍증 환자 1예를 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Gjone E, Norum KR. Familial serum cholesterol ester deficiency: Clinical study of a patient with a new syndrome. Acta Med Scand 1968;183:107-12.
- 2) Borysiewicz LK, Soutar AK, Evans DJ, et al. Renal failure in familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. Q J Med 1982;51:411-26.
- 3) Vergani C, Catapano AL, Roma P, Giudici G. A new case of familial LCAT deficiency. Acta Med Scand 1983;214:173-6.
- 4) Muthusethupathi MA, Padmanabhan R, Date A, et al. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency with renal failure in two siblings : First case report from India. Nephron 1999;81:89-93.
- 5) Viestenz A, Schlötzer-Schrehardt U, Hofmann-Rummelt C, et al. Histopathology of Corneal Changes in Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Deficiency. Cornea 2002;21:834-7.
- 6) Frohlich J, McLeod R, Hon K. Lecithin: Cholesterol Acyl Transferase (LCAT). Clin Biochem 1982;15:269-78.
- 7) Miller NE. Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis. Am Heart J 1987;113:589-97.
- 8) Silvia SF, Jeffrey MH, Gerd A, Bryan BJ. Lecithin Cholesterol Acyltransferase Deficiency and Fish Eye disease. In : Charles RS, Arthur LB, William SS, et al, eds. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York, London: McGraw-Hill, 2001; v. 2. chap. 118.
- 9) Kenneth RK, Samuel EN, Christos H. Corneal Manifestations of Metabolic Diseases. In : Jay HK, Mark JM, Edward JH, eds. Cornea, 2nd ed. Elsevier: Mosby Year Book, 2005; v. 1. chap. 64.
- 10) Kim JH, Myong YW. Histopathological Findings of Schnyder's Crystalline Corneal Dystrophy. J Korean Ophthalmol Soc 1995;36:1363-9.
- 11) Jung CS, Myong YW. A Case of Spontaneous Regression of Schnyder's Crystalline Corneal Dystrophy. J Korean Ophthalmol Soc 2000;41:1441-4.

=ABSTRACT=

A Case of Familial Lecithin-cholesterol Acyltransferase (LCAT) Deficiency

Jung Hwa Na, M.D., Hyun Seung Kim, M.D., Ph.D.

Department of Ophthalmology and Visual Science, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: To report a case of a familial lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency patient with bilateral corneal opacities.

Case summary: A 26-year-old man with bilateral corneal opacities visited our hospital. We took slit lamp examination, corneal thickness measurement, corneal endothelial cell counts and fundus examination. Blood and urine tests were included. Kidney biopsy was done. The tissues were observed by a light microscopy and an electron microscopy. Hemolytic anemia, proteinuria, hematuria, hypertriglyceridemia, decreased HDL cholesterol level, and lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency were found. At kidney biopsy, electron-lucent vacuoles and lamellar inclusion body were found.

Conclusions: Bilateral corneal opacities can be an important clinical sign of systemic disease which is caused by abnormal lipid metabolism like the familial lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency.

J Korean Ophthalmol Soc 49(5):831-834, 2008

Key Words: Corneal opacity, Familial LCAT deficiency, HDL, LCAT, Lipid metabolism

Address reprint requests to **Hyun Seung Kim, M.D., Ph.D.**

Department of Ophthalmology and Visual Science, The Catholic University of Korea St. Mary's Hospital

#62 Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: 82-2-3779-1243, Fax: 82-2-761-6869, E-mail: sara514@catholic.ac.kr