

IgA 신병증 환자에서 발생한 신장을 침범한 전신홍반루푸스 1예

전주 예수병원 류마티스내과

송지은 · 장미영 · 오왕국 · 김정관 · 박성현 · 김기희 · 황민호

= Abstract =

A Case of Systemic Lupus Erythematosus Involving the Kidneys in a Patient with IgA Nephropathy

Ji Eun Song, Mi Young Jang, Wang Guk Oh, Jeong Gwan Kim,
Sung Hyun Park, Ki Hoi Kim, Min-Ho Hwang

*Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea*

Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is a typical manifestation of the disease. The occurrence of non-lupus nephritis, especially IgA nephropathy (IgAN), in patients with SLE has rarely been reported. We describe the case of a 21-year-old woman who was diagnosed with IgAN and subacute necrotizing lymphadenitis, and her renal lesion biopsy was typical of lupus nephritis (ISN/RPS Class III). Although IgAN and lupus nephritis share some common physiopathological characteristics, their laboratory, histopathologic findings, and the extra-renal clinical manifestations are different and support a different pathogenesis. Our case highlights the importance of a renal biopsy in patients with lupus and urinary alterations despite underlying IgAN. A correct diagnosis would permit the most appropriate immunosuppressive treatments to be considered.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, Lupus nephritis, IgA nephropathy, Subacute necrotizing lymphadenitis

<접수일 : 2010년 4월 27일, 수정일 : 2010년 6월 10일, 심사통과일 : 2010년 6월 10일 >

※통신저자 : 황 민 호

전북 전주시 완산구 중화산동 300번지

전주 예수병원 류마티스내과

Tel : 063) 230-8919, Fax : 063) 230-8945, E-mail : fishermen68@hotmail.com

서 론

전신홍반루푸스는 전신적 자가면역 질환으로 신장은 가장 흔하게 침범되는 주요 기관으로 질병의 경과 중 약 60%에서 신장 침범을 경험하게 된다 (1). 루푸스의 신장 침범은 무증상 요 이상에서부터 신부전에 이르기까지 다양하며, 루푸스 신염은 ISN (International society of nephrology)/ RPS (renal pathology society) 2003 분류에서 제시한 여섯 가지로 분류된다. 분류에 따라 각각 다른 예후를 나타내며 적절한 치료 방법의 결정과 예후를 알기 위해서 신장 조직 검사를 시행한다 (2).

그러나 루푸스 환자에서 발생하는 신장 침범이 모두 루푸스 신염이 아니며, 드물게 비루푸스 신염이 동반하는 경우가 보고 되며, 그 중에서 IgA 신병증과의 동반은 매우 드물게 보고되고 있다. 일부 연구에서 루푸스와 IgA 신병증에서 C1q에 대한 항체가 공통적으로 발견되어, 두 질환의 병인이 연관되었다는 가설이 제시되고 있다 (3). 이에 저자들은 신장 조직 검사상 IgA 신병증을 진단받고 치료 중이던 환자가 5년 후 경부 림프절 종대로 내원하여, 검사 결과 루푸스를 진단 받고 다시 신장 조직 검사를 시행하여 루푸스 신염으로 진단받고 치료한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 21세 여자

주 소: 왼쪽 경부 종물, 발열

현병력: 일주일 전부터 촉진된 압통이 있는 왼쪽 경부 종물과 발열로 내원하였다.

과거력: 5년 전 지속적인 혈뇨로 시행한 신장 조직검사상에서 IgA 신병증을 진단받고 안지오텐신 변환효소억제제를 복용 중이었다. 당시 환자는 나비형 발진이나 원판상 발진, 구강 궤양, 관절염 등의 루푸스를 의심할 만한 임상적 소견은 없었으며, 항핵항체는 음성이었다. 한달 전 경부 종물과 발열로 내원하여 림프절 조직검사를 실시하여 아급성 괴사성 림프절염을 진단받고 치료한 병력이 있었다.

사회력 및 가족력: 특이 소견 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 환자는 급성 병색을 보였으며, 활력 징후는 혈압 110/70 mmHg, 호흡수 18회/분, 맥박수 78회/분, 체온 37.5°C였다. 흉부 청진에서 호흡음은 정상이었고, 심잡음은 청진되지 않았다. 왼쪽 경부에 압통과 열감을 동반한 종물이 촉진되었고, 양쪽 뺨에 나비 모양의 발진이 있었다. 복부 검사상 장음은 항진되지 않았고 부드럽고 편평하였다. 사지에 함요 부종은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 환자가 혈뇨로 내원하여 5년전 시행한 혈액 검사상 항핵항체는 음성이었으며, 혈청 C3 120.5 mg/dL (90~180 mg/dL), 혈청 C4 20.6 mg/dL (10~40 mg/dL)로 정상이었고, 소변 검사에서 비중 1.020, PH 6.0, 단백뇨 2+, 잠혈 3+ 백혈구 1-4/HPF이었다.

이번에 시행한 검사는 말초 혈액검사에서 백혈구 7,500/mm³ (호중구 86.4%), 혈색소 10.6 g/dL, 혈소판 246,000/mm³ 이었다. 생화학 검사에서 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 4.0 mEq/L, 총 단백 7.0 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, AST 16 U/L, ALT 10 U/dL, BUN 22 mg/dL, 크레아티닌 1.3 mg/dL 이었다. 면역학적 검사에서 항핵항체 양성(speckled pattern, 1:320)이었으며 항 RNP 항체 207.67 EU (<20 EU), 항 Sm 항체 76.05 EU (<20 EU)이었고, 항 ds DNA 항체, 항 RO 항체, 항 La 항체, 그리고 항 인지질 항체는 모두 음성이었다. 류마티스인자와 항 CCP 항체는 음성이었다. 혈청 C3는 118 mg/dL (86~160 mg/dL), 혈청 C4는 20.14 mg/dL (17~45 mg/dL), CH50은 41 units/mL (23~46 units/mL)이었다.

적혈구침강속도 44 mm/hr, C-반응단백 0.75 mg/dL (0~0.3 mg/dL)으로 증가되었고, ASO 80.62 U/mL (<200 mg/dL)이었고, B형 간염, C형 간염, HIV 항체, VDRL, ANCA는 모두 음성이었다.

소변 검사에서 비중 1.025, PH 5.0, 요단백 2+, 잠혈 3+, 백혈구 1-4/HPF, 24시간 소변 검사에서 단백질 1,660 mg/day, CCr 99 mg/min/m²이었다.

방사선학 소견: 흉부 단순방사선 사진에서 특이 소견은 없었다.

병리학 소견: 환자는 5년전 타 병원에서 시행한 신장 조직 검사 결과 광학 현미경 검사상 22개의 사구체가 포함되었고, 메산지음 확장이 보였고, 8개의 사구체(36%)에서 분절성 경화가 나타났다. 전자 현

미경상에서는 메산지움에 전자 고밀도 침착물이 보였고, 면역 형광 검사에서 메산지움에 IgA, C3 침착이 관찰되어 IgA 신병증 class III (Haas classification)로 진단받은 기왕력이 있었다.

왼쪽 경부 림프절의 조직검사를 실시하였고, 조직 검사상 핵분열 잔여물을 포함한 괴사 병변이 보이며 중성구나 형질세포는 관찰되지 않아, 아급성 괴사성 림프절염이 진단되었다. 신장 조직검사 결과 광학 현미경 검사에서 총 10개의 사구체가 포함되었는데 사구체 크기는 정상이었고, 초점성과 분절성의 내피하 세포 증식이 나타났으며, 2개(20%)의 사구체에서

분절성 경화가 관찰되었으며(그림 1), 면역 형광 검사에서 사구체 메산지움에 IgG, IgA, C3의 침착이 보였다(그림 2). 전자 현미경 검사에서 흩어진 내피하 침착물과 함께 소량의 사구체 메산지움의 침착물이 관찰되고 있었다(그림 3).

이에 환자를 루푸스 신염으로 진단하였고 ISN/RPS 2003 분류에 의해 ISN/RPS Class III, Austin index Activity 2, Chronicity 1에 해당하였다.

임상 경과: 환자는 경부 림프절 조직 검사를 통해 아급성 괴사성 림프절염이 진단되어 prednisolone 30 mg 복용 4일 후 발열 증세 보이지 않고, 경부 림프절은 크기가 줄어들고 압통은 호전되었다. 그러나 환자는 햇빛에 노출되었을 때 심해지는 얼굴의 양측 광대뼈 부위의 고정된 나비형 발진이 있었고, 양측 손목과 손가락 마디가 붓고 압통을 동반한 관절염이 있어 시행한 혈청학적 검사상 항핵항체 1:320으로 양성이었으며 항 RNP 항체, 항 Sm 항체 양성, 소변 검사상 단백뇨, 혈뇨 소견 등으로 루푸스로 진단하였다.

이에 3일간 스테로이드 충격용법(methylprednisolone 1 g/day)을 실시하였고, 이후 prednisolone 45 mg (1 mg/kg/day)와 mycophenolate mofetil (MMF, 2 g/day)으로 유지하였으며, 단백뇨와 혈뇨가 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 후 환자는 대략 3개월간 MMF (2 g/day)로 유지하였고, 스테로이드를 prednisolone 30 mg까

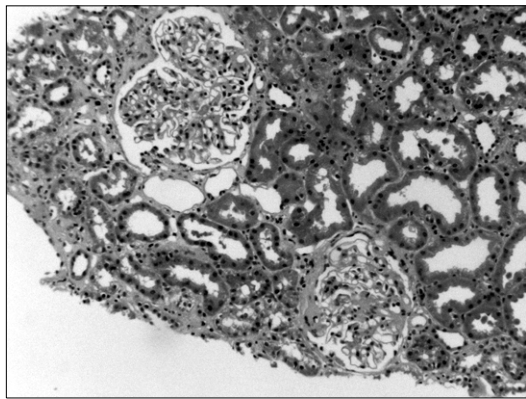


Fig. 1. Light microscopic examination revealed that the glomerulus was within normal limits in its size and segmental sclerotic formation (hematoxylin and eosin stain, $\times 200$).

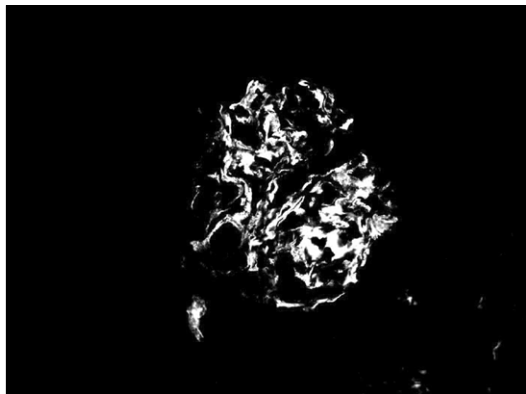


Fig. 2. Direct immunofluorescence microscopy is positive for mesangial IgA staining ($\times 400$).

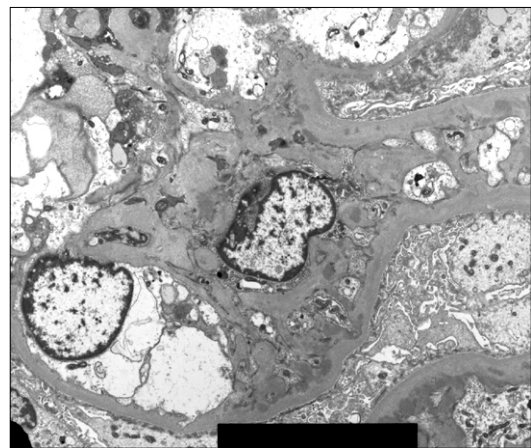


Fig. 3. Electron microscopic examination shows small amounts of mesangial deposits with many scattered subendothelial deposits ($\times 3,000$).

지 서서히 감량하던 중, 스테로이드 사용에 따른 안면 부종, 여드름양 발진, 체중 증가 등 부작용으로 환자의 순응도가 낮아지고, 소변 검사에서 단백뇨, 혈뇨 증가로 루푸스 신염에 대한 재치료 계획중 타 병원으로 전원 되었고, 이후 단백뇨는 526 mg/day로 감소하여 스테로이드 15 mg과 azathioprine 25 mg로 유지하면서 경과 관찰 중이다.

고 찰

루푸스에서 신장은 가장 흔하게 침범되는 기관으로 면역복합체의 사구체내 침착을 특징으로 하고, 그 임상 양상은 무증상 현미경적 혈뇨, 단백뇨에서부터 말기 신부전까지 다양하다. 루푸스의 진단 기준에 합당하고, 임상적으로 신장 침범을 시사하는 24시간 소변 검사상 500 g 이상의 단백뇨가 있거나, 소변 dip stick 검사상 3+ 이상의 단백뇨나, 세포성 원주가 검출되거나, 크레아티닌의 증가가 있는 경우 루푸스 신염이 동반 되었다고 할 수 있다. 그러나 루푸스 신염의 예후는 임상 양상과 부합하지 않는 경우가 많고 일반적으로 신장 조직 검사 결과와의 연관성이 큰 것으로 알려져 있어, 치료 방향 및 예후를 결정하는데 신장 조직 검사가 중요한 역할을 한다 (4).

루푸스 환자에서 발생하는 신장 병변이 모두 루푸스 신염은 아니며, 드물게 루푸스 신염의 진단 기준에 맞지 않는 비루푸스 신염을 동반한 경우가 보고되고 있다. Baranowska-Daca 등이 252명의 루푸스 환자에게 신장 조직 검사를 시행하였고, 이중 13명 (약 5%)에서 비루푸스 신염이 발생하였다고 보고하였다 (5). 특히, 루푸스 환자에서 IgA 신병증의 발생은 드물게 보고된다 (6-9).

IgA 신병증은 가장 흔한 사구체 질환으로, 임상 증상은 무증상 혈뇨부터 신증후군, 만성 신부전에 이르기까지 다양하며, 질병 경과 중 약 10%에서 만성 신부전이 발생하는 것으로 알려져 있다 (10). IgA 신병증은 면역 반응의 장애로 인한 면역 복합체에 의한 사구체 손상으로 발병하며, 원인 질환이 없는 경우가 많지만, Hemophilus parainfluenzae와 같은 세균에 의한 호흡기 감염이 선행되었다는 보고가 있으며, 간질환, 강직성척추염, 건선, Reiter 증후군, 포도

막염, 염증성 장질환, Celiac 질환, 후천성 면역 결핍증, 폐결핵과 같은 전신 질환이 동반된 경우가 보고되고 있다 (11,12).

현재까지 IgA 신병증으로 진단받고 치료중이던 환자에서 수년 후 신장 조직 검사상 루푸스 신염을 진단받은 경우는 보고된 바 없으며, 루푸스 환자에서 IgA 신병증이 동반된 경우가 드물게 보고되고 있다.

아급성 괴사성 림프절염, Kikuchi병은 1972년 일본의 Kikuchi와 Fujimoto에 의해 처음 보고되었으며 젊은 여성에 호발하고 수개월 내에 자연적으로 호전되는 경과를 보이는 양성 림프 병변이며 재발률은 약 3~5% 정도로 알려져 있다. 여성이 남성보다 2~4배 정도 호발하며, 임상 양상은 경부 림프절 종대와 동반된 발열이 가장 흔하다. Kikuchi병의 원인에 대해서는 현재까지 명확히 밝혀진 것은 없으나, 바이러스나 여러 세균의 감염(EBV, Toxoplasma, Cytomegalovirus, Yersinia, HIV, VZV, HHV6)에 의한다는 가설과 루푸스와 같은 자가면역 질환과 관련된다는 가설이 있다 (13).

루푸스와 IgA 신병증의 병인론에 관한 이론적 연관성은 아직 정립되어 있지 않은 상황이다. 두 질환 모두 면역복합체에 의한 사구체 손상을 공통적인 기전으로 갖고 있고, 일부 보고에 의하면 루푸스 신염에서 C1q에 대한 항체, IgG isotype이 증가되어 있고, IgA 신병증에서도 C1q에 대한 항체, IgA isotype이 증가되었다는 사실과 (4), 유전성 동형접합 C1q 결핍증 (Hereditary homozygous C1q deficiency)에서 루푸스와 IgA 신병증이 동반되었다는 결과 (14)를 통해, 두 질병의 병인론적 연관성을 생각해 볼 수 있겠다. 두 질병에 있어 C1q에 대한 항체의 정확한 역할에 대해서는 밝혀지지 않은 상태이다. 또한 11번 염색체의 장완에 있는 Uteroglobin gene의 유전자 다형성에 관한 연구에서 루푸스와 말기 IgA 신병증 환자에서 공통적으로 32G allele에 비해 32A allele의 발현 빈도가 높다는 사실들도 두 질환의 병인론적 연관성에 대한 단서가 될수 있다 (15). 향후 두 질환의 병인론적 연관성에 대하여 추가적 연구가 필요하리라 생각된다.

본 증례에서는 이전에 IgA 신병증을 확진 받았던 환자가 경부 림프절 종대로 내원하여 조직 검사로

Kikuchi병을 진단받고, 양측 무릎의 압통을 동반한 관절염, 얼굴의 광대뼈 부위의 나비형 발진, 항핵항체 양성, 항 RNP 항체와 항 Sm 항체 양성, 소변 검사상 단백뇨 및 혈뇨 소견 등으로 루푸스로 진단하였다. 또한 소변 검사상 단백뇨 및 혈뇨가 있어, 예후 및 치료 방향의 결정을 위해 다시 신장 조직검사를 시행하였고 루푸스 신염(ISN/RPS class III)을 진단하였다. 5년 전 혈뇨를 주소로 내원할 당시에는 루푸스를 의심할 만한 임상적, 혈액학적 소견은 없었고, 5년 후 Kikuchi병으로 내원하여 치료 중 루푸스가 새롭게 진단되었던 경우로, 기존 IgA 신병증 치료에 추가하여 고용량 스테로이드, 면역억제제 사용 후 호전되었다. 따라서 루푸스 환자가 이전에 신장 조직검사로 IgA 신병증을 확인하였다고 하더라도, 단백뇨, 혈뇨 등 신장 침범의 소견이 있을 경우에는 다른 신장 질환의 발생 및 루푸스 신염의 가능성을 고려해야 하므로 적절한 신장 조직검사를 통한 신염의 재평가를 통해 질병의 정확한 진단, 예후, 치료 방향을 결정해야 한다는 교훈을 얻을 수 있었다.

요 약

저자들은 5년 전 IgA 신병증을 진단받고 치료중이던 21세 여자 환자가 경부 림프절 종대로 내원하여 아급성 괴사성 림프절염으로 진단받고 치료중 임상양상 및 혈청학적 검사로 루푸스가 확인되었으며, 신장 조직 검사상 루푸스 신염으로 진단하여 치료한 1예를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Huong DL, Papo T, Beauvils H, Wechsler B, Bletty O, Baumelou A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:148-66.
- Sada KE, Makino H. Usefulness of ISN/RPS classification of lupus nephritis. *J Korean Med Sci* 2009; 24(Suppl 1):S7-10.
- Gunnarsson I, Ronnelid J, Lundberg I, Jacobson SH. Occurrence of anti-C1q antibodies in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2263-8.
- Gladman DD. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8: 430-7.
- Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Nonlupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 2001;32:1125-35.
- Bang SY, Kim GH, Shin DH, Park MH, Jun JB. A case of IgA nephropathy associated with systemic lupus erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2009; 16:54-8.
- Horino T, Takao T, Terada Y. IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:650-4.
- Basile C, Semeraro A, Montanaro A, Giordano R, Padova F, Marangi AL, et al. IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1891-2.
- Han KW, Lee YK, Lee HR, Hwang SI, Kim SG, Oh JE, et al. A case of IgA nephropathy with systemic lupus nephritis. *Korean J Nephrol* 2005;24:326-31.
- Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:377-87.
- Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347:738-48.
- De Sisti L, Paroli M, Ferri C, Muda AO, Bruno G, Barnaba V. Immunoglobulin A nephropathy complicating pulmonary tuberculosis. *Ann Diagn Pathol* 1999;3:300-3.
- Eisner MD, Amory J, Mullaney B, Tierney L Jr, Browner WS. Necrotizing lymphadenitis associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:477-82.
- Topaloglu R, Bakkaloglu A, Slingsby JH, Mihatsch MJ, Pascual M, Norsworthy P, et al. Molecular basis of hereditary C1q deficiency associated with SLE and IgA nephropathy in a Turkish family. *Kidney Int* 1996;50:635-42.
- Menegatti E, Nardacchione A, Alpa M, Agnes C, Rossi D, Chiara M, et al. Polymorphism of the Uteroglobin gene in systemic lupus erythematosus and IgA nephropathy. *Lab Invest* 2002;82:543-6.