

경피증과 동반된 선택성 IgA 결핍증 1예

이화여자대학교 의과대학 부속병원, 임상병리과, 내과*, 피부과**
홍기숙 · 이순남* · 함정희**

= Abstract =

A Case of Selective IgA Deficiency Associated with Scleroderma

Ki Sook Hong · Soon Nam Lee* · Jeong Hee Hahm**

Department of Clinical Pathology, Internal Medicine, Dermatology** College of Medicine,
Ewha Womans University*

Selective absence of serum IgA is the most commonly diagnosed form of human immunodeficiency disease, being reported in about one in 500-700 subjects in population surveys. Detailed clinical and laboratory studies of subjects with selective IgA deficiency generally reveal significantly increased incidence of sinopulmonary infection, gastrointestinal symptomatology, autoimmune disease and autoantibodies.

Authors experienced selective IgA deficiency associated with an scleroderma in a 25 years old young woman. She had pulmonary tuberculosis, high IgE level, reactive rheumatoid factor, positive for antinuclear antibody, and no presence of anti-IgA antibody.

서 론

선택성 IgA 결핍증은 항체결핍증중 가장 흔한 형태로 500~700명당 1명으로 보고되고 있으나¹⁾, 일본에서는 18,500명당 1명으로²⁾ 그 보고가 다양하다. 우리나라에서의 보고³⁻⁵⁾는 아주 드문편이다.

동반되는 질환으로는 호흡기계질환과 위관장흡수장애, 자가면역성질환 등⁶⁾⁷⁾이 있으며 전신성홍반성낭창, 류마치스관절염, 피부근염 및 자가면역성용혈성빈혈 등이 흔하게 보고되고 있으며¹⁾⁸⁾ 경피증과의 동반⁹⁻¹¹⁾은 매우 드물다.

선택성 IgA 결핍증은 경한 면역결핍증중의 하나로 특별한 치료가 아직 없지만 합병되는 질환의 진단 및 예방을 위해서는 조기발견이 중요하다. 또한 항 IgA 항체를 보유한 IgA 결핍증 환자가 혈액제제를 수혈 받을 경우는 과민반응 등의 수

혈부작용 발생위험 있으므로 이에 대한 조기진단과 세척적혈구의 수혈이 필요하리라 생각된다.

저자들은 최근 이화여자대학교 의과대학 부속병원에 경피증으로 내원한 25세 여자환자에서 선택성 IgA 결핍증이 동반된 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자 : 이○○, 25세, 여자.

주 소 :

1) 지난 2년동안 손가락과 발가락의 통증과 무감각 및 창백, 손과 손가락의 종창.

2) 지난 6개월간의 왼쪽 무릎의 동통성 종창.

과거력 :

1) 1989년 3월 제왕절제로 초산 분만.

2) 제왕절개후 약물에 의한 부작용보임.

3) 1989년 본원 피부과 내원하여 하지의 피부 생검 조직 소견상 피부진피층의 섬유화와 정도의 만성염증세포 침윤 소견 보임.

가족력 : 당뇨병, 폐결핵 및 고혈압의 가족력 없었음.

현병력 : 환자는 위의 주소로 1992년 2월 본원 내과에 내원하였으며 다발성 관절통과 말단경화증, Raynaud's 현상, 홍반성 구진과 반흔이 안면, 경부, 배상부에 있어 전신성경피증으로 진단하였다. 환자는 좌측 무릎의 심한 동통과 종창 때문에 본원 정형외과에서 류마치스성 관절염 진단하에 Gold salt로 치료 받았으나 별효과가 없어, 활막절제술을 받았으며 조직의 병리 소견상 결핵성 활막염으로 진단받고, 결핵 치료 및 적혈구 투여 등 보존요법으로 치료를 받았으나 간염이 발생하고 간기능이 나빠져 결핵약 치료를 중단하였다.

경과 : 이후 환자는 수회에 걸쳐 병원에서 보존요법으로 치료받았으나 마지막으로 폐부종과 심낭삼출로 입원하였고 빈사상태로 퇴원하였다.

이학적 소견 : 만성병색으로 예민한 상태였으나 안면, 배부 및 사지신근의 표면에 다발성 함몰성 반흔이 있었다. 결막은 창백하였으며, 좌측 무릎 관절의 운동장애가 있었다.

검사소견 :

1) 혈액 및 골수검사소견 : 혈색소는 10.8g/dl, 적혈구용적율은 31.3%로 정적혈구성 정색소성빈혈이었고 백혈구수는 2700/ μ 로 약간 감소되었고 백분율상 호중구 12%, 림프구 38%, 단핵구 42%, 호산구 5%로 단핵구 증다증의 소견을 보였으며, 혈소판은 384천/ μ 로 정상범위하였다. 2회에 걸쳐 시행한 골수검사소견상 만성질환에 의한 빈혈소견이었다.

2) 생화학적 검사소견 : 혈청 총단백과 알부민은 7.3과 3.2g/dl로 정상범위였고 AST와 ALT치는 104와 91U/L로 증가를 보였고, ALP는 710U/L, rGT는 315U/L로 증가를 보였고 ferritin 치도 증가되었다.

3) 면역단백검사소견 : 혈청 IgG는 2340mg/dl로 증가되었고, 2회에 걸쳐 행한 IgA는 3.5와 6mg/dl로 감소, IgM은 152mg/dl로 정상범위였고 IgE는 1004.2IU/ml 증가되었다. 혈청단백전기영동상 알부민감소와 다클론성 gammopathy를 보였고 면역전기영

동상 별특이소견 없었다.

4) 면역학적 검사소견 : ANA는 speckled pattern으로 1 : 320의 양성이었고 ds anti-DNA는 1.74U/ml로 음성, anti-Scl 70Ab음성, RF 양성, CRP양성, PPD skin test 양성이었고 B 림프구와 T 림프구의 비율은 10%와 90%였고, T4 림프구와 T8 림프구의 비율은 43%와 57% 이었다.

5) 폐기능검사소견 : Hyperinflated lung과 확산장애가 있었으며 FVC, FEV1, FEV1/FVC 및 EFE₂₅₋₇₅의 정상소견을 보였다.

고 찰

선택성 IgA 결핍증은 ① 혈청 IgA가 0.05mg/dl 이하할 때 ② 다른 면역 글로부린 즉, IgG, M, D, E 감소가 없을 때 ③ 세포면역기능 정상일 때 및 ④ humoral antibody 생성이 정상일때라고 정의하고 있다. 일반적으로는 혈청 IgA치가 연령에 다른 기준치의 1~3% 미만으로 정의되며, 성인에서는 5mg/dl 이하일 때¹²⁾로 보고있다. 이 질환은 가족력이 있는 경우가 많으나 때로 선천적 풍진감염이나 약물투여 등¹³⁾에 의해 일시적으로 동반되는 경우도 있다.¹⁴⁾¹⁵⁾

IgA 결핍증의 유병률은 세계 여러곳에서 보고되고 있으며 인구집단과 기준에 따라 0.03%부터 2.25%까지 다양하며²⁾¹⁶⁾ 정상인 500~700명당 1명으로¹⁾⁸⁾¹⁵⁾¹⁶⁾ 보고되고 있으나 코카시안 공혈자에서는 300내지 2000명당 1명(평균 1 : 660)으로 보고되었고 일본에서는 18500명당 1명으로 보고되었다.²⁾⁸⁾¹²⁾¹⁷⁾ IgA 결핍증의 국내 보고는 이 등³⁾, 원 등⁴⁾, 지 등⁵⁾의 발표가 있을 뿐이다. 1983년부터 1992년까지 본원 임상병리과에 의뢰된 검체중 성인 2,000여명 가운데 혈청 IgA치가 비정상적으로 낮은 예는 관찰할 수 없었다.

선택적 IgA 결핍환자들의 임상 및 검사소견은 동폐성감염, 위장관장애, 자가면역질환, 알려지질 환, 혈관확장성운동실조증¹⁸⁾ 및 만성점막피부의 캔디다증 등과 동반되며, 특별한 임상양상 없이 정상인에서도 나타날 수 있다.¹⁾⁸⁾²⁰⁾ 동반되는 자가면역질환으로는 류마티스관절염, 전신성홍반성 낭창이 가장 흔하며, 인슈린비의존성당뇨병, 쇼그렌증후군, 악성빈혈, 갑상선염, 용혈성빈혈 및

만성활동성간염 등이 보고되고 있으며 기관지천식의 보고도 있다¹⁾. 경피증과의 동반 보고는⁹⁾¹³⁾²⁰⁾ 매우 드물며, 이중에서 captopril 치료동안에 발생한 일시적인 IgA 결핍증을 보고하고 있다¹³⁾.

경피증환자에서의 혈청글로부린은 일반적으로 증가하는 것으로 알려져 있고¹⁰⁾¹¹⁾ 22명의 면역글로불린검사증 3명에서 IgA 치가 낮게 보고되었으나 산술적 수치는 보고되지 않았다¹⁰⁾.

선택성 IgA 결핍증환자들에서 보고된 혈청내 항체들은 항핵항체, 평활근섬유항체, 기저막항체, 우벽측세포항체, 부신세포항체, 갑상선글로불린항체 및 IgA, IgM, light chain에 대한 항체 등이 있으며¹⁾⁶⁾¹⁶⁾ 본 환자에서는 항핵항체와 류마치스양관절염항체를 보였다. 선택성 IgA 결핍증에서는 장점막층이나 호흡점막층에서 선택적흡수가 손상되어 점막내로 다량의 항원이 흡수되며 그중 어떤 것은 면역병리반응을 시도하여 조직손상을 일으키며 변형된 항원을 분비하여 자가면역반응을 일으킨다¹⁾고 항체 생성 기전을 설명하고 있다.

Barnett등¹¹⁾은 35명의 경피증 환자중 11명에서 항핵항체, 우벽측세포항체, 미토콘드리아항체, 류마티스양항체 및 항갑상선세포질항체 등의 자가항체를 보인다고 했다.

선택적 IgA 결핍증환자에서 상기도 및 하기도 감염이 흔하며 폐기능감소와 IgG 아형중 IgG2, IgG3 감소를 보인다고 하였으며 IgA 결핍증 단독으로 있는것 보다 IgG2 결핍과의 동반이 호흡기성감염을 자주 유발한다고 하였다²⁰⁾²¹⁾. 잦은 감염증을 가진 IgA 결핍증환자에서 IgM치가 높았고 1명은 폐결핵을 앓고 있었다²³⁾. 본 증례에서는 소립성 결핵이 있었고 총 IgG의 증가와 더불어 IgE의 증가가 있었다. 본 환자의 폐기능은 FVC, FEV1, FEVq/FVC와 FEF등은 정상범위이며, 폐는 과팽대와 확산장애를 보였다.

IgA 결핍과 다른 면역글로부린과의 관계를 보면 IgA결핍대신 7s IgM 또는 IgG의 증가를 보여서 보상작용을 하고 있다고 하며¹⁾¹⁷⁾²²⁾, 본 증례에서는 IgG와 IgE의 증가를 보이고 있었다. Polmar 등¹⁸⁾에 의하면 선택성 IgA 결핍증환자 25명중 11명에서 IgE 결핍을 보였으나 IgE가 증가되는 경우도 보고하고 있다. IgA 결핍증환자에서 혈청 IgE가 증가된 경우를 보면 만성호흡기성질환을 가진경우 호흡기

도에서 IgE를 분비하는 형질세포들의 항원성자극 때문이라고 하였다²³⁾. 본 증례에서의 IgE 증가는 결핵에 의한 만성염증때문으로 사료된다. IgE 치는 알려지가 있고 IgA 결핍증이 있는 사람들에서 일반적으로 증가되지만²³⁾, IgA 결핍증과 더불어서 신경 및 면역질환의 혈관확장성운동증과 동반된 경우는 감소한다¹⁸⁾. 이것은 IgA와 IgE 합성이 상호협조적으로 조절된다는 것을 제시한다²⁴⁾.

Suzuki등¹³⁾에 의하면 선택적 IgA 결핍증의 원인으로 ① IgA specific suppressor T cell의 활성화로 인한 B 림프구의 형질세포로의 성숙억제 ② helper T cell의 기능감소와 B cell의 분화중단 및 ③ B cell 자체의 손상된 기능 등으로 설명할 수 있다고 하였다. 본 증례에서는 B와 T 림프구수의 비는 정상범위이었고 T4 : T8의 비가 43 : 57로 역전되었다.

IgA 결핍증환자의 약 1/3에서 IgA에 대한 항체가 생긴다고 보고되고 있으며²⁾¹²⁾, 선택성 IgA 결핍증환자에서 수혈후에 심한 과민성반응을 일으킨 보고들이 있다¹⁾²⁾⁷⁾. 따라서 선택성 IgA 결핍증환자는 수혈받기전에 IgA 항체를 검사해야한다. 본 증례에서는 수혈의 충전적혈구를 수혈했는데도 특이반응을 나타내지 않은 것으로 IgA에 대한 항체는 없는 것으로 판단되었다.

결 론

저자들은 25세 여자환자로 경피증과 동반된 선택성 IgA 결핍증과 속발성 결핵이 동반되었고, IgE의 심한 증가, RF양성, ANA 양성 및 IgA항체 음성인 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하였다.

References

- 1) Ammann AJ, Hong R : *Selective IgA deficiency : Presentation of 30 cases and a review of the literature. Medicine* 1971 ; 50 : 223-236
- 2) Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N : *Selective IgA deficiency in Japanese blood donors : frequency and statistical analysis. Vox Sang* 1986 ; 50 : 81-86
- 3) 이안나 · 김정호 · 송경순 외 : 선택성 IgA 결핍증 4예/ 대한임상병리학회지 부록 1호 1993 ; 13 : s 62

- 4) 원동일·김정호·송경순: 선택성 IgA 결핍증에 동반한 Evans씨 증후군 1예. 대한임상병리학회지 부록 1호 1993 : 13 : s73
- 5) 지동현·심우섭·이명익 외: 저 IgA 혈증과 동반된 idiopathic unilateral hyperlucent lung(Swayer-James syndrome)의 1례. 소아과 1988 : 31 : 526-531
- 6) Wells JV, Michaeli D, Fudenberg HH : Autoimmunity in selective IgA deficiency. Birth Defects 1975 : 11 : 144-146
- 7) Vyas GN, Perkins HA, Yang YM, Basantani GK : Healthy blood donors with selective absence of immunoglobulin A : prevention of anaphylactic transfusion reactions caused by antibodies to IgA. J Lab Clin Med 1975 : 85 : 838-842
- 8) Thomasi TB : Human immunoglobulin A. NEJM 1968 : 279 : 1327-1330
- 9) Jay S, Helm S, Wray BB : Progressive systemic scleroderma with IgA deficiency in a child. Am J Dis Child 1981 : 135 : 965-966
- 10) Spencer SK, Winkelmann RK : Immunoglobulins in systemic scleroderma. Mayo Clin Proc 1971 : 46 : 108-110
- 11) Barnett AJ, Cauchi MN, Hosking CS, Sharp AH : Some observations on the immunological status in scleroderma(progressive systemic sclerosis). Aust NZJ Med 1978 : 8 : 622-627
- 12) Strober W, Sneller MC : IgA deficiency. Annals of Allergy 1991 : 66 : 363-375
- 13) Suzuki T, Okada J, Kashiwazaki S : Selective IgA deficiency developed during treatment of scleroderma kidney with captopril. J of Rheumatology 1988 : 15 : 716-717
- 14) Lawton AR, Royal SA, Self KS, Cooper MD : IgA determinants on B-lymphocytes in patients with deficiency of circulating IgA. J Lab Clin Med 1972 : 80 : 26-33
- 15) Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood JP : The primary immunodeficiencies. NEJM 1984 : 311 : 235-242
- 16) Cassidy JT, Burt A, Petty R, Sullivan D : Selective IgA deficiency in connective tissue disease. NEJM 1968 : 280 : 275
- 17) Morgan G, Levinsky RJ : Clinical significance of IgA deficiency, Archives of Disease in Childhood 1988 : 63 : 579-581
- 18) Polmar SH, Waldmann TA, Balestra ST, Jost MC, Terry WD : Immunoglobulin E on immunologic deficiency diseases. : I.Relation of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency, IgA deficiency, and ataxia telangiectasia. J of Clinical Investigation 1972 : 51 : 326-330
- 19) Debich L, Sullivan DB, Cassidy JT : Scleroderma in the child. J of Pediatrics 1974 : 85 : 770-775
- 20) Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, et al : IgG subclasses in selective IgA deficiency : Importance of IgG2-IgA deficiency. NEJM 1981 : 11 : 1476-1477
- 21) Björkander J, Bake B, Oxelius VA, Hanson LA : Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. NEJM 1985 : 313 : 720-724
- 22) Mellander L, Björkander J, Carlsson B, Hanson LA : Secretory antibodies in IgA-deficient and immunosuppressed individuals. J of Clinical Immunology 1986 : 6 : 284-291
- 23) Buckley RH, Fiscus SA : Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency disease. J of Clinical Investigation 1975 : 55 : 157-165
- 24) Kanok JM, Steinberg P, Cassidy TJ, et al : Serum IgE levels in patients with selective IgA deficiency. Annals of Allergy 1978 : 41 : 220-223