

# 심장 판막 질환과 모야 모야 증후군을 동반한 항인지질 항체 증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실 순환기내과,<sup>1</sup> 병리학교실,<sup>2</sup> 진단방사선과학교실<sup>3</sup>  
 최성호<sup>1</sup> · 정보영<sup>1</sup> · 김동수<sup>1</sup> · 최재필<sup>1</sup> · 조민호<sup>1</sup> · 이성주<sup>1</sup> · 이상학<sup>1</sup>  
 박병은<sup>1</sup> · 홍범기<sup>1</sup> · 권혁문<sup>1</sup> · 박찬일<sup>2</sup> · 정태섭<sup>3</sup> · 김현승<sup>1</sup>

## A Case of Antiphospholipid Antibody Syndrome Accompanied by Valvular Heart Disease and Moya Moya Syndrome

Sung Ho Choi, MD<sup>1</sup>, Bo Young Joung, MD<sup>1</sup>, Dongsoo Kim, MD<sup>1</sup>, Jae Phil Choi, MD<sup>1</sup>,  
 Min Ho Cho, MD<sup>1</sup>, Sung Ju Lee, MD<sup>1</sup>, Sang Hak Lee, MD<sup>1</sup>,  
 Byung Eun Park, MD<sup>1</sup>, Bum Kee Hong, MD<sup>1</sup>, Hyuck Moon Kwon, MD<sup>1</sup>,  
 Chanil Park, MD<sup>2</sup>, Tae-Sub Chung, MD<sup>3</sup> and Hyun-Seung Kim, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Division, Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology,  
<sup>3</sup>Department of Diagnostic Radiology, Yongdong Severance Hospital,  
 Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### ABSTRACT

A case of antiphospholipid antibody syndrome, accompanied by valvular heart disease and Moya moya syndrome, has never been reported. Here, we report on a case that had mitral regurgitation and Moya moya syndrome, associated with antiphospholipid antibody syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. This patient underwent a mitral valve replacement for mitral valve regurgitation. The postoperative course was uneventful, and the pathological findings of the mitral valve showed a degenerative change, due to chronic inflammation, a proliferative fibrous change and calcification, but without thrombus formation. However, the patient returned to the hospital with a cerebral hemorrhage, which was caused by Moya moya syndrome. Surgical drainage was performed, and the patient was discharged without any complications. The patient is on anticoagulation and immunosuppression drugs, with no problems to date. (Korean Circulation J 2003;33(7):620-624)

**KEY WORDS :** Antiphospholipid syndrome ; Lupus erythematosus, systemic ; Heart valve disease ; Moyamoya disease.

### 서론

항인지질 항체 증후군은 1986년 처음 기술된 일련

의 혈전성 질환으로 정맥 및 동맥 혈전증, 반복되는 유산과 혈소판 감소증 등을 특징으로 하는 자가 면역 질환으로 알려져 있다.<sup>1)2)</sup>

논문접수일 : 2003년 2월 12일

수정논문접수일 : 2003년 4월 2일

심사완료일 : 2003년 4월 15일

교신저자 : 김동수, 135-270 서울 강남구 도곡동 146-92 연세대학교 의과대학 내과학교실 순환기내과

전화 : (02) 3497-3330 · 전송 : (02) 573-0112 · E-mail : Kim0426@yumc.yonsei.ac.kr

병태 생리는 정확히 알려져 있지는 않으나 임상적으로는 심부 정맥 혈전증과 같은 정맥 혈전증, 폐 색전증, 뇌졸중, 일과성 허혈성 발작, 급성 심근 경색증 같은 동맥 혈전증, 그리고 반복성 유산, 혈소판 감소증 등을 보이며, 검사실 소견상 Anticardiolipin 항체(Ig G 또는 Ig M) 양성 혹은 lupus anticoagulant 양성 등의 특징이 있을 때 항인지질 항체 증후군으로 정의한다.<sup>3)6)</sup> 항인지질 항체 증후군은 전신성 홍반성 루푸스 같은 결체 조직 질환과 밀접하게 연관되어 있는 것이 특징이며 실제로 항인지질 항체가 루푸스 환자의 40~50%에서 발견되고 있다.<sup>6)</sup> 이런 항인지질 항체 증후군에서 판막 폐쇄 부전, 판막 비후와 같은 심장 판막의 침범과 또한 일과성 허혈성 발작, 뇌졸중과 같은 뇌혈관 질환이 동반되는 경우가 보고되고 있다.<sup>5)7)</sup> 하지만 동일 환자에서 심장 판막과 뇌혈관을 동시에 침범하여 뇌출혈을 일으킨 경우는 아직까지 보고된 바가 없다.

저자 등은 전신성 홍반성 루푸스에 2차적으로 병발된 항인지질 항체 증후군 환자에서 승모판 폐쇄 부전과 또한, 대뇌 동맥 폐쇄에 따른 이차성 모야 모야 증후군으로 인한 뇌출혈이 발생한 경우를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

환자: 김 ○, 남자, 38세.

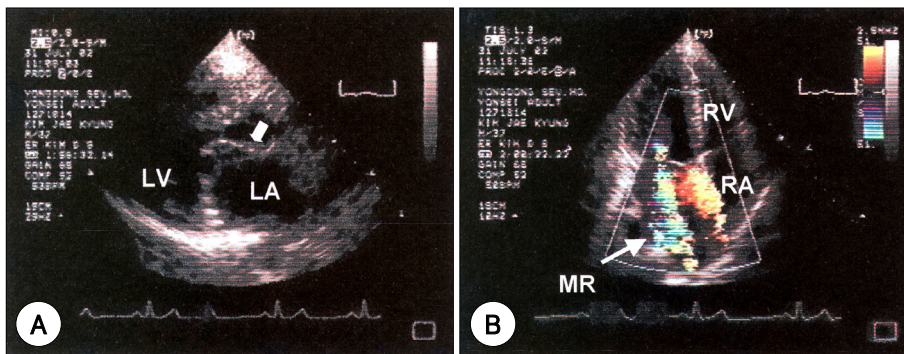
주소: 기면, 두통.

현병력: 상기 환자는 3일전 부터의 지속적인 두통과 4시간 전 부터의 의식 저하를 주소로 내원하였다. 과거

력상 2년전 타병원에서 승모판막 폐쇄 부전증 및 만성 신부전증 진단받고 치료하던 중, 호흡 곤란 증세가 심해져 내원 3개월전 본원에 입원하여 승모 판막 대치술을 시행 받았다. 당시 문진상 광 과민성(photosensitivity)과 양측 볼의 홍조(malar rash), 검사실 소견상 partial thromboplastin time(PTT) 연장 소견, 항핵 항체(antinuclear antibody, ANA) 양성, 항인지질 항체(antiphospholipid antibody) 양성으로 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus)에 동반된 2차성 항인지질 항체 증후군으로 진단받았다. 환자는 승모판 대치술 후 퇴원하여 본원 심장 내과 외래에서 경구 Coumadin 투여 등 항응고 치료를 하면서 INR 2.0~3.0정도로 유지하며 추적 관찰 중 이었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압 140/90 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.0℃였다. 복부 및 흉부 진찰 상 특이 소견은 없었고, 신경학적 검사상 기면 상태였으며 양측 동공의 크기는 같았다.

검사실 소견: 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈액색소 12.1 g/dL, 백혈구  $16.4 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , 혈소판  $279 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 였다. 간 기능 검사 및 혈청 전해질은 정상이었으며 BUN/Cr 39.5/1.6 mg/dL였으며, 혈액 응고 검사상 aPTT가 79.3 sec(29~45sec)로 늘어나 있었다. 내원 2개월전 승모 판막 대치술 시행 전의 기본 검사중 aPTT가 82.3 sec로 늘어나 있어 시행한 상세검사인 혼합검사에서 교정되지 않았으며, 루푸스 항응고 인자는 양성이었다. Anticardiolipin 항체 IgG는 75 GPU로 양성, IgM은 음성이었다고, 항핵 항체는 1:80으로 약 양성, anti-DNA antibody는 음성이었다. 혈청 C3, C4



**Fig. 1.** Echocardiographic finding of mitral valve. A : parasternal long -axis view during diastole. The leaflets of mitral valve are thickened and the anterior leaflet have the typical “hockey-stick” appearance (arrow). B : color doppler image view of apical four-chamber view shows regurgitant jet of mitral valve (LA : left.atrium, LV : left.ventricle RA : right.atrium, RV : right.ventricle).

는 각각 71.8 mg/dL, 9.6 mg/dL로 낮았으며, 혈청 배독 반응검사는 음성이었다. 환자 입원후 시행한 추적 검사에서도 루푸스 항응고인자 및 Anticardiolipin 항체 IgG 양성이었다.

임상 경과 : 환자는 내원 3개월전 입원 당시 심초음파 검사 시행후 중증 승모 판막 폐쇄부전증을 진단받았다(Fig. 1). 당시 수술전 시행한 검사상 PTT 연장 소견 및 항핵 항체, 항인지질 항체 양성으로 전신성 홍반성 루푸스에 동반된 항인지질 항체 증후군으로 진단받았으며 입원 21일째 승모 판막 대치술을 시행 받았다. 수술 후 병리 조직 검사 상 승모판막에 2차성 변화로 보이는 점액양 변성 및 섬유소 침착 소견 외에 Asch-

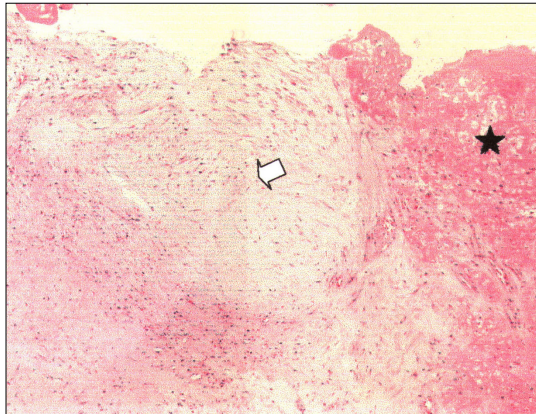


Fig. 2. Microscopic findings of mitral valve shows myointimal cell proliferation, myxoid degeneration (open arrow) and fibrin exudation (star) (HE stain,  $\times 100$ ).

off body등 류마티스성 요인을 시사하는 특이 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 환자는 별문제 없이 퇴원하여 본원 심장 내과 외래에서 항응고요법등으로 치료받던 중 퇴원 44일 후 내원 약 4시간 전부터의 의식 저하를 주소로 본원 응급실 경유하여 입원하였다.

입원 당시 시행한 뇌 전산화 단층 촬영상 대뇌 좌측 꼬리핵 부위에 뇌실내 출혈 소견이 관찰되었다(Fig. 3A). 환자는 뇌실 천자 외부 배액술을 시행 받았고 내원 10일째 추적 시행한 뇌 전산화 단층 촬영상 뇌실내 출혈이 줄어들어 있었다(Fig. 3B). 내원 18일째 시행한 뇌 혈관 조영술에서 양측 내경 동맥 협착(Fig. 4A) 및 이로 인한 측부 혈관 생성 등 2차성 Moya moya 증후군 소견을 볼 수 있었다(Fig. 4B). 이후 환자는 항응고제와 steroid 치료를 병행 후 의식의 완전 회복 및 운동 기능 회복하여 퇴원 후 외래에서 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

항인지질 항체 증후군은 anticardiolipin 항체가 고역가의 양성인면서 정맥 및 동맥 혈전증, 반복되는 유산과 혈소판 감소증 등의 특징적인 임상상을 갖는 원발성 항인지질 항체 증후군과 전신성 홍반성 루푸스 및 그 외 자가 면역 질환에 의해 발생하는 이차성 항인지질 항체 증후군으로 분류되는데,<sup>4)</sup> 원발성 항인지질 항체 증후군의 정확한 병태 생리 기전은 아직 명확하지

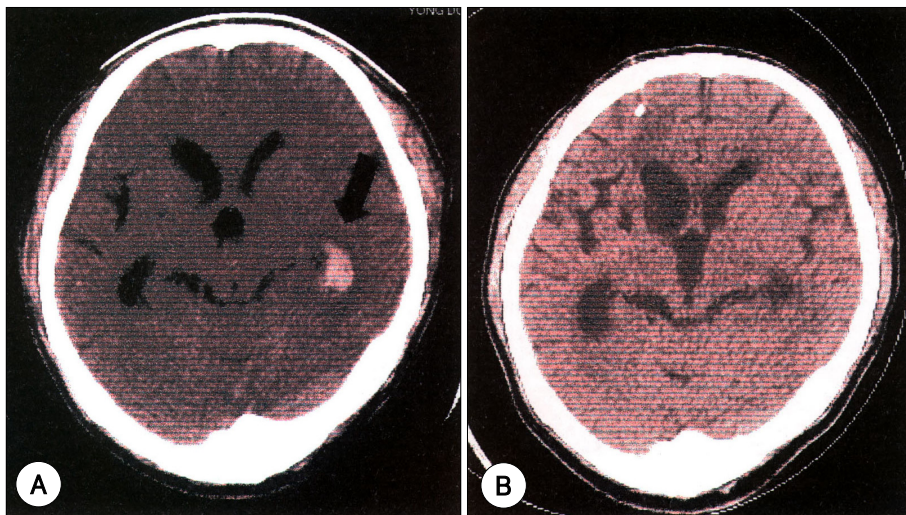
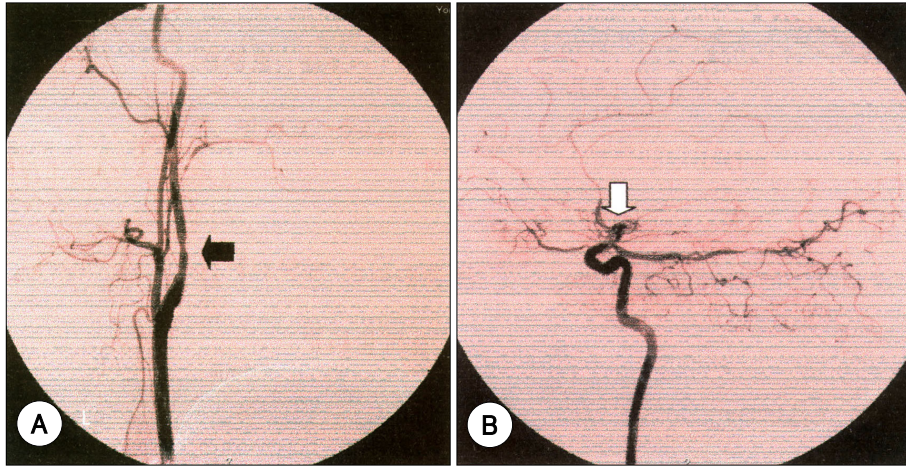


Fig. 3. A : brain CT taken at admission shows intracerebral hemorrhage (arrow) in the posterior horn of left lateral ventricle. B : brain CT taken 10 days after drainage shows much resolved hemorrhage.



**Fig. 4.** A : carotid angiography shows stenosis of internal carotid artery (arrow). B : internal carotid arteriogram shows moyamoya like vessel (open arrow) of middle cerebral artery (MCA).

않다. 본 증례에서는 루푸스 항응고 인자 및 anticardiolipin 항체 양성으로 항인지질 항체 증후군을 의심할 수 있었으며, 항핵 항체 1 : 80 약 양성 및 볼 발진, 광과민성 등 임상 증상으로 전신성 홍반성 루푸스를 추정할 수 있어 이차성 항인지질 항체 증후군에 해당하다고 생각되었다. 항인지질 항체는 단독 또는  $\beta 2$  glycoprotein, prothrombin, protein C, protein S와 같은 인지질 결합 단백질과의 조합으로 응전하를 띠는 인지질과 반응하는 자가 면역 항체다.<sup>9)</sup> 이런 자가 면역 항체 중에는 lupus anticoagulant, anticardiolipin 항체, 그리고 VDRL 검사에서 위양성으로 나타날 수 있는 항체들이 포함되어 있다. 1986년 Chartash 등<sup>10)</sup>의 보고 이후 혈청 내 항인지질 항체가 높아져 있는 전신성 홍반성 루푸스 환자들에서 심혈관 질환, 특히 판막 질환이 동반되는 경우가 많이 보고되고 있다.<sup>9)11)</sup> Cervera 등<sup>13)</sup>의 연구에 의하면 anticardiolipin 항체가 있는 사람 중 44% 정도에서 판막 이상이 동반된다는 보고가 있었으며, 이에 따른 심장 판막 손상에 대한 항인지질 항체의 역할에 관심이 모아졌으나, 아직 항인지질 항체의 자가 면역성과 심장 질환 발생의 연관성에 대해서 확실히 밝혀진 것은 없다. Roland 등<sup>15)</sup>은 전신성 홍반성 루푸스 환자에서의 판막 질환은 항인지질 항체와 상관없이 빈발한다고 보고하였다. 본 예에서 환자는 만성 신부전증을 진단받았으나 이것이 항인지질 항체 증후군에 의한 이차성 침범으로 인한 낭창성 신염인지는 확실치 않으며, 뇨 화학 검사 및 24시간 소변 검사상 단백뇨가 없

는 점으로 보아 가능성이 높지는 않을 것으로 생각된다.

본 환자의 뇌혈관 촬영 검사상 양측 대뇌 동맥 폐쇄가 동반된 이차성으로 추정되는 모야 모야 증후군 소견을 보였고, 이는 루푸스 등 과거력으로 볼 때 루푸스 혈관염에 의한 동맥 폐쇄를 시사한다. 실제로 antiphospholipid 항체 양성인 환자군에서 뇌졸중등 뇌혈관계 질환 및 심장 판막 질환을 일으킨다는 국내외 보고는 많다. 한 국내 보고에<sup>17)</sup> 의하면 항인지질 항체증후군을 진단받은 환자중 약 22%에서 동맥 폐색을 동반한 동맥 혈전증을 진단 받았고 이중 약 15%에서 다발성 뇌경색을 보였다. 특히 Barbut 등<sup>7)</sup>은 항인지질 항체 증후군 환자에서 뇌경색이 발생한 환자를 대상으로 한 연구 결과 약 86%에서 심장 판막 질환이 동반된다고 보고하였으며, 허혈성 뇌혈관 질환의 과거력을 가진 성인들을 대상으로 한 전향적 연구에<sup>18)</sup> 따르면 18%에서 항인지질 항체 양성임을 알 수 있었다. 이러한 뇌심혈관계 질환에 있어서 항인지질 항체가 하나의 독립된 위험인자가 될 수 있으나 하는 점에서는 아직까지 많은 논란이 있다. Brey 등<sup>19)</sup>의 연구에 따르면 항인지질 항체와 뇌졸중, 그리고 심근 경색증 사이에서 서로 독립적 연관성을 보여주고 있다는 것을 알 수 있었으며, 또한 최근까지 진행된 여러 다른 연구들에서도 뇌졸중 환자에서 항인지질 항체가 흡연, 고혈압 등과 함께 독립된 중요한 위험 인자가 될 수 있다는 것을 보여주고 있다.

항인지질 항체가 뇌졸중 등을 일으키는 기전에 대해서는 이러한 항인지질 항체가 혈소판, 여러 응고인자들

그리고 혈관 내피세포에 영향을 미침으로써 혈전증을 일으킨다고 알려져 있으나 확실치는 않다. 항인지질 항체 증후군에는 혈전 생성에 대한 치료가 필수적이며 부신 피질 호르몬, 아스피린, 헤파린 및 쿠마딘 등 항응고 치료가 효과가 있다고 알려져 있다.<sup>20)</sup> 본 환자의 경우 심장 판막 대치술 후 coumadin으로 항응고요법 시행하면서 INR을 2.0~3.0 정도로 유지해 오고 있었다.

항인지질 항체 증후군 환자에서 뇌졸중 및 일과성 허혈성 발작등을 일으키는 경우는 많이 보고되었으나 본 증례처럼 심장 판막 질환 및 동맥 혈전증에 의한 모야 모야 증후군 소견을 동시에 보인 경우는 본 예가 처음 일 것으로 사료되어 이를 보고하는 바이다.

## 요 약

항인지질 항체 증후군 환자에 있어서 심장 판막질환과 혈전증에 의한 뇌혈관 질환을 일으키는 경우는 많이 보고 되고 있다. 그러나 항인지질 항체 증후군을 보이는 전신성 홍반성 루푸스 환자가 심장 판막 질환과 함께 모야 모야 증후군을 동반하는 경우는 극히 드물다. 본 환자는 3일 전부터의 두통과 당일 의식 소실을 주소로 내원하였다. 과거력상 전신성 홍반성 루푸스에 의한 2차성 항인지질 항체 증후군을 진단 받았으며 승모판막 폐쇄 부전증으로 승모 판막 대치술을 시행 받았다. 뇌 전산화 단층 촬영상 좌측 뇌실 내 출혈이 발견되었으며, 뇌혈관 조영술상 양측 내경 동맥에 협착과 Moya moya 증후군 소견을 보였다. 환자는 뇌실 천자 외부 배액술을 시행 받았으며, 회복하여 현재 외래 추적 관찰 중이다.

**중심 단어** : 항인지질 항체 증후군 ; 전신성 홍반성 루푸스 ; 심장 판막 질환 ; Moya moya 증후군.

## REFERENCES

- 1) Alving BM. *Diagnosis and management of patients with the antiphospholipid syndrome. J Thromb Thrombolysis* 2001; 12:89-93.
- 2) Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. *The anticardiolipin syndrome. J Rheumatol* 1986;13:486-9.
- 3) Wilson W, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum* 1999;42:1309-11.
- 4) Mackworth-Young CG, Loizou S, Walport MJ. *Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder. Ann Rheum Dis* 1989;48:362-7.
- 5) The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. Stroke* 1990; 21:1268-73.
- 6) Harris EN, Chan JK, Asherson RA, Aber VR, Gharavi AE, Hughes GR. *Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia: predictive value of the anticardiolipin antibody test. Arch Intern Med* 1986;146:2153-6.
- 7) Barbut D, Borer JS, Wallerson D, Ameisen O, Lockshin M. *Anticardiolipin antibody and stroke: possible relation of valvular heart disease and embolic events. Cardiology* 1991; 79:99-109.
- 8) Gabrielli F, Alcini E, di Prima MA, Mazzacurati G, Masala C. *Cardiac valve involvement in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. Int J Cardiol* 1995; 51:117-26.
- 9) Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, Hackeng TM, Bouma BN, de Groot PG. *Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? Blood* 1993;81:2618-25.
- 10) Chartash EK, Paget SA, Lockstin MD. *Lupus anticoagulant associated with aortic and mitral valve insufficiency. Arthritis Rheum* 1986;29:S95.
- 11) Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. *Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: associations with raised anticardiolipin antibodies. Circulation* 1990;82:369-75.
- 12) Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Liu HM. *Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med* 1990;89:411-9.
- 13) Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A, Ingelmo M. *Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. Ann Rheum Dis* 1992;51:156-9.
- 14) Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. *Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. Ann Intern Med* 1992;116:293-8.
- 15) Roland CA, Shilvelly BK, Lau CC, Gurule FT, Smith EA, Crawford MH. *Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. J Am Coll Cardiol* 1992;20:1127-34.
- 16) Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, Sloan MA, Sherwin R, Price TR, Macko RF, Johnson CJ, Earley CJ, Buchholz DW, Hebel JR, Kittner SJ. *Antiphospholipid antibodies and stroke in young women. Stroke* 2002;33:2396-400.
- 17) Lee WC, Lee SB, Kim YM, Hong JH, Seong EY, Park SM, Kwak IS, Rha HY. *Clinical significance of antiphospholipid syndrome. Korean J Med* 1998;55:325-33.
- 18) Nencini P, Baruffi MC, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. *Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. Stroke* 1992; 23:189-93.
- 19) Brey RL, Abbott RD, Curb JD, Sharp DS, Ross GW, Stallworth CL, Kittner SJ.  *$\beta$  (2)-glycoprotein 1-dependent anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and myocardial infarction. Stroke* 2001;32:1701-6.
- 20) Rosove MH, Brewer PM. *Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann Intern Med* 1992;117:303-8.