

# 반복적인 폐구균 감염을 보인 8세 남아와 친형에서의 범저감마글로불린혈증

경희대학교 의과대학 소아과학교실

정성훈 · 안용주 · 김수연 · 조병수 · 김성도

## Agammaglobulinemia in a 8-year-old boy with recurrent pneumococcal infection and his elder brother

Sung-Hoon Chung, M.D., Yong-Joo Ahn, M.D., Su-Yeon Kim, M.D.  
Byoung-Soo Cho, M.D. and Sung-Do Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

Patients with primary immunodeficiencies often have symptoms of their disease for months or years before diagnosis and treatment. This is partly because these disorders are relatively uncommon and the infections typical of immunodeficiency, for example otitis, sinusitis, and pneumonia, are common. We report a case of agammaglobulinemia in an 8-year-old boy with recurrent and severe infection. He was first seen in our hospital for bacterial meningitis in 2006. His immune status revealed panhypogammaglobulinemia and deficiency in mature B lymphocyte. His elder brother also showed deficiency in mature B lymphocyte but mild hypogammaglobulinemia. Some X-linked agammaglobulinemia (XLA) cases may remain undiagnosed because they only show mild hypogammaglobulinemia and they lack repeated infections in childhood. (Korean J Pediatr Infect Dis 2007;14:116-119)

**Key Words :** Agammaglobulinemia, B lymphocyte, Recurrence, Brother, Hypogammaglobulinemia

### 서론

면역결핍증은 체액성 면역, 세포성 면역, 식작용, 및 보체를 포함하는 면역기전중 한가지 또는 그 이상의 이상으로 인해 발생하는 질환으로서, 1952년 Bruton이 반복되는 심한 감염증을 가진 8세된 남아에서, 선천성 범저감마글로불린혈증을 기술한 이래, 100종류 이상의 원발성 면역결핍질환이 보고되어 있으며, 또 영양장애 등 여러 가지 요인에 의해 이차적으로 발생할 수 있다<sup>1-3)</sup>. 반성 유전을 하는 범저감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinemia; XLA)은 Pre B 림프구에서 B 림프구로 분화하는데 중요한 역할을 하는 Bruton's tyrosine kinase(BTK)의 작용부전에 의해서 성숙된 B 림프구가

생성되지 않아 B 림프구 면역 작용이 결핍되어 나타나 는 X 염색체로 유전되는 질환이다<sup>4, 5)</sup>.

모체로부터 받은 IgG가 소멸되면서 세균성 감염이 빈발하므로 대부분의 남아에서 주로 1세 이전에 진단이 가능하지만 성인이 될 때까지 늦어지기도 한다<sup>6)</sup>. XLA는 혈중 면역 글로불린 농도가 매우 낮고 말초 혈액 B 림프구 수가 2% 미만이며 가족력이 있는 경우 임상적으로 확진할 수 있다<sup>5)</sup>. 저자들은 면역결핍증의 가족력이 있고 반복적인 세균 감염의 병력이 있는 환아와, 비교적 정상적인 생활을 해 온 친형에서 범저감마글로불린혈증을 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

8세된 남아로 내원 2일전부터 발열이 있었고, 입원 당일 아침부터 구토, 두통이 있어 본원에 입원하였다.

책임저자 : 김성도, 경희대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)958-8297, Fax : 02)967-1382  
E-mail : kimsungdo@khu.ac.kr

내원 당시 활력 징후는 체온 38.3℃, 맥박수 90회/분, 호흡수 18회/분이었다. 환아는 비교적 정상 발육을 하였으나, 5살 때부터 만성 중이염과 부비동염으로 치료 받고 있었다(Fig. 1). 삼출 중이염이나 부비동염으로 인한 합병증은 발생하지 않았다. 5살 이후 폐렴도 1년에 2-3회로 빈번하게 발생하였다. 환아는 지속적인 감염으로 동네 소아과와 이비인후과, 대학병원 등을 전전하였으며, 폐렴으로 대학 병원 입원 시에는 폐구균에 의한 폐렴 같다는 말을 들었다고 하였다. 6살 때는 포도상구균에 의한 골수염으로 약 한 달간 입원하여 항생제 치료를 받았다. 본원에는 이번에 처음 방문하였으며, 이전에 면역결핍에 대한 검사를 받은 적은 없었다. 가족력상 첫 아이는 9살 남아로 건강하게 지냈으며, 이중 사촌 형이 면역결핍증에 의한 심한 감염으로 6살 경에 사망하였다. 입원 당시 시행한 백혈구 수 32,280/μL(호중구 88%, 림프구 5%, 단핵구 7%, 호산구 0%), 혈색소 12.2 g/dL, 헤마토크리트 37%, 혈소판 339,000/μL, C-반응단백 16.9 mg/dL, 총단백 4.8 g/dL, 알부민 3.0 g/dL이었다. 뇌척수액 검사에서 백혈구 6,080개/μL(호중구 88%, 림프구 2%, 단핵구 10%), 적혈구 0개/μL, 당 39 mg/dL, 단백 238 mg/dL, 배양 검사에서 폐구균이 나와 폐구균에 의한 수막염으로 진단되었다. 뇌 컴퓨터 단층 촬영에서도 수막염 소견을 보였다(Fig. 2).

X-선상 아데노이드는 관찰되지 않았으며(Fig. 3), IgG/A/M 및 IgE는 각각 153 이하/25 이하/21 mg/dL 이하 및 17.6 IU/mL이하로 모두 현저히 감소되어 있었으며, IgM isohemagglutinin에 의한 감작이 일어나지 않았다. 중성백혈구수는 28,400/L였고, 보체는 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> 및 CH50가 각각 98.1, 25.1 mg/dL 및 48 u/ml로 모두 정상 범위내에 있었다. Total T cell 94%, B cell 0%,

T4/T8 cell ratio 1.42로 나왔다. 이상의 소견으로 Bruton형 선천성 범저감마글로블린혈증의 진단하에  $\gamma$ -globulin을 투여한 후 IgG는 1,190 mg/dL로 증가하였다. 수막염은 vancomycin과 cefotaxime 2주 투여하였으며, 초기 뇌압 상승으로 중환자실에서 1주일간 집중 치료 받았다. 환아는 이후 호전되었으나 지능과 청력 장애의 영구적인 후유증이 남았다. 이후 1년 동안 매달 1회씩 감마글로블린을 주사 맞고 별 문제 없이 추적 관찰 되고 있다.

친형은 비교적 건강하게 지냈으나 면역학적 검사를 시행하였다. 검사상 IgG/A/M 및 IgE는 각각 446/25 이하/21 mg/dL 이하 및 17.6 IU/mL 이하로 모두 현저히 감소되어 있었으며, IgM isohemagglutinin에 의한 감작이 일어나지 않았다. 보체는 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> 및 CH50가 각각 125, 23.6 mg/dL 및 50 u/mL로 모두 정상 범위 내에 있었다. Total T cell 91%, B cell 0%, T4/T8 cell ratio

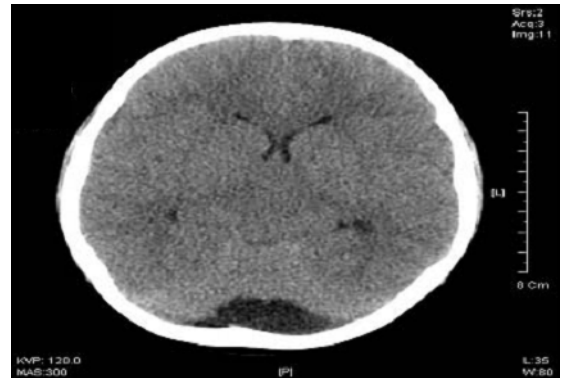


Fig. 2. Brain computed tomography on day 0, showed increased attenuation of the basal cistern and compressed ventricle. Suggesting meningitis and diffuse cerebral edema.



Fig. 1. Both maxillary sinusitis. Plain x-ray showing mucosal thickening of both maxillary sinus.



Fig. 3. X-ray for Para Nasal Sinuses. Adenoid tonsil cannot be found.

**Table 1.** Immunoglobulin and Complement Concentration of the Patient and Brother

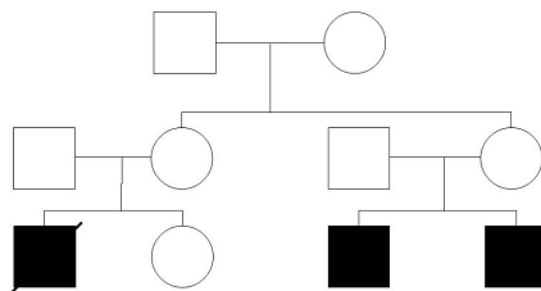
	IgG (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgE (IU/ml)	C3 (mg/dL)	C4 (mg/dL)	T cell (%)	B cell (%)
Patient	<153	<25	<21	<17.6	98.1	25.1	94%	0%
Brother	446	<25	<21	<17.6	125	23.6	91%	0%
Reference range	608-1,572	33-236	43-242	0-230	77-195	7-40		

1.48로 나왔다(Table 1). BTK 유전자 변이 분석을 시행하지는 않았지만 이상의 소견으로 친형에서도 Bruton 형 선천성 범저감마글로불린혈증 진단을 내릴 수 있었고 매달 1회씩 감마글로불린을 주사 맞고 1년간 별 문제없이 추적 관찰되고 있다.

**고 찰**

XLA는 선천성 항체 결핍증의 가장 흔한 형태로서, Bruton's tyrosine kinase의 돌연변이에 의해서 야기된다<sup>4, 7</sup>. XLA는 pre B 림프구가 성숙 B 림프구로 분화되지 않아 나타나는 면역 결핍 질환으로 임상적으로 혈청 면역글로불린이 현저하게 감소하고 말초혈액에서 성숙 B 림프구가 결핍(2% 미만)되어 중증 화농성 감염이 반복적으로 발생하는 특징이 있다<sup>6, 8</sup>. 본 증례에서도 환아는 5살 때부터 폐구균에 의한 만성 중이염과 부비동염을 앓았으며, 6살 때 골수염을 앓았고, 반복되는 폐렴의 과거력이 있었다.

전형적인 XLA의 임상 양상은 생후 1년 이내의 감염, 말초 혈액에서의 B 림프구의 현저한 저하(2% 미만), 200 mg/dL이하의 IgG, 20 mg/dL 이하의 IgM-IgA의 특징을 갖는다<sup>6-8</sup>. 본 증례에서 환아와 친형 모두 B cell이 2% 미만으로 나왔다. 그런데 환아의 혈청 IgG는 153 mg/dL이하, 친형의 혈청 IgG는 446 mg/dL로 환아와 친형 모두 정상정보다는 낮았으나, 친형은 전형적인 XLA의 수치를 보이지 않았으며, 실제 임상적으로도 친형은 비교적 정상적인 생활을 하고 있었다. Granados 등은 54명의 XLA 환자들에서 38가지의 서로 다른 BTK 돌연변이를 발견 하였으며, 이들 대부분이 전형적인 XLA의 증상을 보였지만 비전형적인 심지어 무증상인 환자들도 있었다는 보고를 하였다<sup>7</sup>. Kornfeld 등은 XLA 진단을 받은 환자가 속한 가족 3대를 조사하였는데, XLA로 진단 받은 남자들 사이에서도 경미한 감염에서부터 심각한 반복적 감염에 이르기까지 매우 다양한 임상 양상을 보였으며, B 림프구의 수 및 항체 수치에서도 다양한 양상을 보였다는 보고를 하였다<sup>9</sup>. 또한 Kacuhiro 등



**Fig. 4.** Patient's pedigree traces immune deficiency through three generations.

은 별 문제 없이 지내다 25세 이후부터 반복적인 폐렴을 보이며 정상 IgG 수치를 보이는 27세 남아에서 BTK 유전자 변이 분석을 통해 XLA 진단을 내렸다는 보고를 하였다<sup>10</sup>. 이런 점에서 같은 XLA환자라도 증상이 다양하게 나타날 수 있으며, 다른 유전자의 이상 또는 다른 주위의 요소들이 이 질환의 표현에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 따라서 반복적인 감염의 과거력이 없고 IgG가 200 mg/dL 이상의 소견을 보이는 친형에서도 면역 결핍의 가족력(Fig. 4)이 있으며 B 림프구 발현이 1% 미만이므로 XLA 진단을 내릴 수 있다고 사료되며, 확진을 위해서는 BTK 유전자 변이 분석이 꼭 필요하다고 생각된다.

XLA의 치료는 감마글로불린과 상황에 따른 항생제 투여이다. 감마글로불린의 반감기가 3-4주이므로 감마글로불린 400-600 mg/kg을 3-4주 간격으로 정맥 투여하여 혈청 IgG가 500 mg/dL 이상 유지되도록 한다<sup>7, 8, 11, 12</sup>. 치료 시작 후 대부분의 환아가 건강과 삶의 질에 있어서 괄목할만한 향상을 보인다. 하지만 치료 후에도 만성 폐질환이나 폐성심, 청력 소실 등의 만성 합병증을 보일 수 있고, 간염 바이러스, enterovirus 등의 감염이 여전히 발생할 수 있으며 특히 enterovirus에 의한 만성적 뇌염이나 수막염이 야기될 경우 심각한 신경학적 후유증이 발생할 수 있다<sup>6, 13-15</sup>. 과거에는 B형 간염은 선천성 무감마글로불린혈증 환자에게 치명적인 것으로 추정되었으나, 무증상의 보유자로 지내거나 자기제한성 경과를 보이는 것으로 보고되고 있다<sup>16</sup>. 본 증례에서의 두

환아 모두 무증상의 보유자로 있는 상태였다.

특정한 면역결핍 질환을 진단하는데에는 여러 가지 검사들이 필요하나, 최소한 예비 진단을 붙이는 데는 특수한 검사 없이도 가능하며, 또 많은 수의 면역결핍 질환에서 진단이 늦는 경우 높은 사망률과 후유증이 유발되기 때문에 조기진단 및 치료가 무엇보다 중요하다<sup>17)</sup>. 환아의 경우에도 폐렴, 만성 중이염 및 부비동염, 팔수염 등의 반복적인 감염의 과거력이 있었으나 XLA 진단이 안 되어 치료 없이 지내다가 이번에 폐구균에 의한 심한 수막염을 앓게 되었으며, 적절한 치료에도 불구하고 지능 및 청력 장애 등의 후유증이 남게 되었다. 그러므로 면역결핍 질환은 비록 그 빈도가 높지는 않으나, 반복되는 감염 또는 특이한 감염 등을 나타내는 환아는 항상 이러한 질환의 가능성을 생각하여 조기에 발견하여야 한다. 그리고 유전성 면역 결핍 질환이 진단된 경우에는 가족과 친척들에 대한 선별 검사가 필요하다.

**요 약**

범저감마글로불린혈증은 X 염색체에 의해 유전되는 질환으로 주로 1세 이전에 진단이 가능하지만, 진단이 늦어질 경우 반복된 감염 및 중증 감염으로 인한 심각한 후유증을 남길 수 있으므로 조기 진단과 치료가 매우 중요하다. 증상이 다양하게 나타날 수 있으므로 진단을 위한 각별한 주의가 요구된다. 저자들은 반복적이고 심각한 감염의 병력에도 8세가 돼서야 범저감마글로불린혈증 진단을 받은 환아와 그로 인해 함께 진단 받은 친형의 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

**References**

- 1) Bonilla FA, Geha RS. Primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S571-81.
- 2) Bonilla FA, Geha RS. Update on primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S435-41.
- 3) Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952 9:722-8.
- 4) Khan WN. Regulation of B lymphocyte development and activation by Bruton s tyrosine kinase. *Immunol Res* 2001;23:147-56.
- 5) Gaspar HB, Kinnon C. X-linked agammaglobulinemia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:23-43.
- 6) Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J*

- Pediatr* 2002;141:566-71.
- 7) Granados EL, de Diego RP, Cerdan AF, Casariego GF, Rodriguez MG. A genotype-phenotype correlation study in a group of 54 patients with X-linked agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:690-7.
- 8) Quartier P, Debre M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients. *J Pediatr* 1999;134:589-96.
- 9) Kornfeld SJ, Haire RN, Strong SJ, Brigino EN, Tang H, Sung SS, et al. Extreme variation in X-linked agammaglobulinemia phenotype in a three-generation family. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:702-6.
- 10) Kazuhiro U, Yoji S, Ryushi T, Koichi H, Satoshi T, Toshio M, et al. Recurrent pneumonia with mild hypogammaglobulinemia diagnosed as X-linked agammaglobulinemia in adults. *Respir Res* 2001;2:188-92.
- 11) Eijkhout HW, van Der Meer JW, Kallenberg CG, Weening RS, van Dissel JT, Sanders LA, et al. The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann Intern Med* 2001;135:165-74.
- 12) Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S525-53.
- 13) Shiroma N, Omi T, Hasegawa H, Nagashima K, Ohta T. A case of X-linked agammaglobulinemia with progressive encephalitis. *Pediatr Neurol* 2004; 31:371-3.
- 14) Misbah SA, Spickett GP, Ryba PC, Hockaday JM, Kroll JS, Sherwood C, et al. Chronic enteroviral meningoencephalitis in agammaglobulinemia: Case report and literature review. *J Clin Immunol* 1992; 12:266-70.
- 15) Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: An analysis of 96 patients. *Medicine* 1985;64:145-56.
- 16) Wary BB, Faguet GB, Middleton III HM, Hsia S, Plaxico DT. Congenital X-linked hypogammaglobulinemia and asymptomatic hepatitis B antigen carrier state. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:507-10.
- 17) Conley ME. Early defects in B cell development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:517-22.