

성염색체 열성 범저감마글로불린혈증 환자의 임상 소견 및 치료

조한나¹ · 김종곤^{1,2}

서울대학교 어린이병원 소아청소년과¹, 서울대학교 의과대학 소아과학교실²

Clinical Manifestations and Treatment in Korean Patients with X-Linked Agammaglobulinemia

Hannah Cho¹, Joong Gon Kim^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul; ²Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, the Republic of Korea

Purpose: X-linked agammaglobulinemia (XLA) is a primary immunodeficiency caused by mutations in the Bruton's tyrosine kinase (*Btk*) gene. The aim of this study was to investigate the clinical manifestations, molecular features, and treatment status of XLA in Korean patients at Seoul National University Children's Hospital.

Methods: Fourteen Korean boys with XLA showing serum agammaglobulinemia, non-detectable to less than 2% of peripheral B-cells, and mutation of the *Btk* gene were enrolled. We observed the clinical features, laboratory findings, status of treatment, and complications in these XLA patients.

Results: All XLA patients had a history of recurrent bacterial infections before diagnosis, and 20% of them had a neutropenia. Of the XLA patients 35.7% had a family history of XLA and 75% of their mothers were carriers. *Btk* gene analysis showed variable gene mutations in Xq22 including 9 amino acid substitutions, 3 frameshifts, 1 premature stop codon, and 1 splice defect. After intravenous immunoglobulin replacement therapy, infection episodes decreased, but complications such as bronchiectasis and chronic sinusitis remained.

Conclusions: In patients less than 4 years of age with recurrent infection, analysis of serum gamma globulin levels and the *Btk* gene are recommended for the early diagnosis of XLA and for the appropriate prevention of recurrent infection.

Key Words: Bruton type agammaglobulinemia; Immunoglobulins, intravenous

서론

성염색체 열성 범저감마글로불린혈증(X-linked agam-

접수: 2017년 5월 25일

수정: 2017년 7월 12일

승인: 2017년 7월 24일

책임저자: 김종곤

서울대학교 어린이병원 소아청소년과

Tel: 02)2072-2812, Fax: 02)2072-0590

E-mail: jgkim@snu.ac.kr

maglobulinemia [XLA])¹⁾은 소아의 일차 면역결핍증의 많은 부분을 차지하는 질환으로 전 세계적으로 백만 명 당 2-8명 정도의 유병률을 보인다²⁾. XLA 환자에서는 B 세포의 X 염색체(Xq22)에 있는 Bruton's tyrosine kinase (*Btk*) 유전자의 돌연변이로 정상 *Btk* 효소가 생성되지 않아 pre B 세포에서 성숙 B 세포로 분화되지 않는다. 이로 인해 이 질환에서는 항체를 생성해야 할 B 세포가 생성되지 못하여 항체가 없거나 현저히 저하된다^{3,4)}. 출생 당시에는 모체로부터 받은 항체가 성인에서보다 많거나 비슷하지만, 출생 후 시간이 경과하면서 항체는 점차 감소하고

반면에 스스로 항체를 생성하지 못하기 때문에 6개월에서 9개월 정도 되면 신생아 내 산모의 항체는 거의 다 없어진다. 이후부터 잦은 세균 감염이 생기고 5년 이내에 중이염, 부비동염, 폐렴 등이 잘 생긴다⁵⁾. 심한 경우에는 패혈증, 뇌수막염 등 생명에 위협적인 감염에 걸리는 경우도 있다. *Btk* 효소는 골수성 세포의 성숙에도 작용하기 때문에 환자의 20%에서 호중구 감소가 동반된다^{6,7)}. 치료로는 면역글로불린(intravenous immunoglobulin)을 3-4주마다 정맥주사하여 혈청 면역글로불린G (immunoglobulin G [IgG])를 일정하게 유지하는 것으로 감염률을 낮춘다.

치료 시 무 질병 상태를 유지할 수 있으나 진단되지 않은 경우 잦은 감염 및 심각한 감염에 의해 사망까지 이를 수 있는 질병으로 조기 진단이 중요하다. 이에 본 연구에서는 서울대학교 어린이병원에서 XLA로 진단된 환자들의 임상적 증상 및 치료에 대해 보고하고자 한다.

방법

1. 연구 대상

서울대학교 어린이병원에서 2016년 8월 현재 치료 중인 XLA 환자 14명을 대상으로 임상증상 및 치료 경과를 조사하였다. 혈청 감마글로불린 검사에서 XLA가 의심되는 경우 PCR-SSCP (polymerase chain reaction-single strand confirmation polymorphism)를 이용하여 *Btk* 변이유전자의 염기서열 분석(sequencing)을 통해 돌연변이를 확인하였다.

2. 임상 정보

본 연구에서 XLA의 확진은 남자 환자로, CD19+ B 세포가 2% 미만이며 *Btk* 유전자 돌연변이가 있는 경우를 기준으로 하였다⁸⁾. 처음 발병 당시의 임상증상 및 진단 연령, 검진 및 진단 당시의 혈청 IgG를 포함한 혈청 면역글로불린(IgG, IgA, IgM) 등은 과거 기록을 바탕으로 조사하였다. 진단 연령은 면역결핍 질환임을 알게 되어 면역글로불린 투여를 결정한 시기를 기준으로 하였다. 면역글로불린 투여량은 혈청 IgG를 400 mg/dL 이상 유지시킬 수 있는 양을 최근 몸무게를 기준으로 계산하였다. 호중구 감소증은 절대호중구수가 1,000/mm³ 미만을 기준으로 하였다. 혈청 IgG, IgA, IgM 치는 효소결합면역흡착검사(ELISA)로 측정하였고 혈액 내 B 세포 수는 CD19+에 대한 단클론항체를 이용하여 flow cytometer로 측정하였다.

결과

1. 임상적 특성

서울대학교 어린이병원에서 XLA로 진단된 14명의 환자에 대해 진단 시 나이는 9개월부터 11세 사이로 평균 3.6세이며 중간값은 2.3세였다(Fig. 1). 이 중 3명의 환자는 1세 전에 진단되었고 10세 이후에 진단된 환자는 2명이었다. 14명 모두 진단 당시 입원한 상태였으며 진단 전에 반복적인 감염으로 입원한 적이 있었던 환자는 12명이었다.

치료 전 감염에 대한 병력으로 폐렴을 앓은 경우가 8명이었으며 이 중 4명은 최소 3번 이상의 반복된 폐렴으로 입원 치료받은 병력이 있었다. 중이염은 7명, 장염이 3명, 그리고 피부 감염은 4명이었다. 패혈증이 있었던 경우는 6명이었고 배양된 균의 종류로는 *Pseudomonas*가 배양된 경우가 3명, *Streptococcus pneumoniae*가 2명, *Staphylococcus aureus*가 1명이었다. *Candida*에 감염된 경우도 1명 있었다. 뇌수막염을 앓았던 병력이 있는 환자가 4명이었고 반복적인 뇌염이 1명, 뇌농양으로 수술한 경우가 2명이었다(Table 1).

2. 진단검사

CD19+ B 세포가 혈중 총 림프구의 2% 미만인 경우는

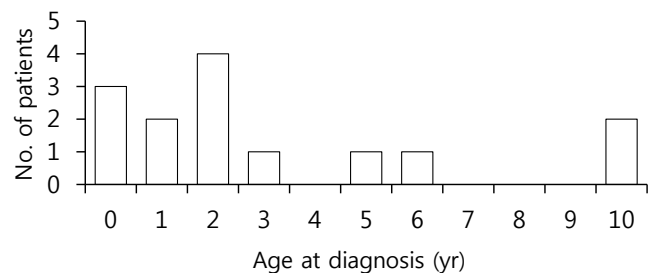


Fig. 1. Age at diagnosis in 14 patients with X-linked agammaglobulinemia.

Table 1. Clinical Manifestation in 14 Patients with X-Linked Agammaglobulinemia

Variable	No. of patient (%)
Pneumonia	8 (57.1)
Meningoencephalitis or meningitis, brain abscess	7 (50.0)
Otitis media	7 (50.0)
Sinusitis	7 (50.0)
Sepsis	6 (42.9)
Skin infection	4 (28.6)
Acute gastritis	3 (21.4)
Febrile seizure	1 (7.1)

14명 전원에서 나타났다. CD3+ T 세포는 79.4%–96%로 정상이었고 T 세포의 아형인 CD4+ T 세포는 31%–67%, CD8+ T 세포는 24%–58%이었으며 CD4+/CD8+ ratio가 1 이상이 9명, 1 이하는 5명이었다. NK 세포인 CD56+ 세포는 14명 중 4명에서만 시행하였고 7.8%–16%로 정상이었다(Table 2). 진단 시 혈청 면역글로불린 치는 IgG가 2.4–<300 mg/dL였으며 IgA는 <1–40 mg/dL, IgM은 0–71 mg/dL로 모두 해당 연령의 정상 혈청 면역글로불린 수치보다 95% 이상 떨어져 있었다.

Btk gene study를 시행하였으며(Fig. 2) 14명 중 변이가 exon에 있는 경우가 13명, intron에 있는 경우가 1명이었다. Amino acid substitution이 9명, frameshift가 3명, premature stop codon이 1명, splice defect가 1명이었다

(Table 3).

처음 진단되었을 당시 시행한 검사상 호중구 감소가 발견된 환자가 3명이었다. 이 중 1명의 환자(#12)는 주기적 호중구 감소증을 보였다. 가족력 상 형제의 사망으로 XLA가 의심된 경우가 5명(35.7%)이었다. 환자 어머니의 보인자 검사는 14명 중 8명에서 시행하였으며 이 중 6명이 보인자였다.

3. 치료

14명의 환자 모두에서 면역글로불린을 정맥주사하였으며 1명(#14)을 제외한 13명의 환자들은 진단 즉시 투여하였고 한 환자(#14)는 진단 1년 뒤부터 면역글로불린 치료를 시행하였다. 초기 면역글로불린 주사량은 400 mg/kg

Table 2. Clinical and Laboratory Data of the 14 Patients with X-Linked Agammaglobulinemia

	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14
Clinical feature														
Age at dx	6.2	2.7	0.9	10.8	0.8	10.7	1.9	1.2	0.9	5.3	2.3	3.3	2.3	2.3
Pneumonia	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+
Sinusitis	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
AOM	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+
AGE	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
Sepsis	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-
Meningitis/brain abscess	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+
Abscess	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-
Prior family hx	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-
Complication	-	BE	-	BE	Sinusitis	-	Sinusitis	BE	-	Sinusitis	-	Sinusitis	-	-
Mother's carrier status	+	ND	+	+	-	ND	+	+	ND	ND	ND	ND	-	+
Laboratory finding														
Neutropenia	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-
CD19 (%)	0	<1	0	2	0.3	2	0	0.4	0	0	0	1	0.3	0.4
CD3	93	87	85	83	90.8	79.4	86	88	91	92	96	90	80.5	86.3
CD4	34	47	53	45	59.3	41.1	59	31	67	33	51	42	45	45.4
CD8	58	55	28	40	28.1	33.7	24	54	26	52	42	46	34.1	39.8
CD56	ND	16	ND	ND	7.8	ND	12	ND	ND	ND	ND	8	ND	ND
IgG	275	102	72.3	100	<10	<300	2.4	71	254	100	60	55	10	<40
IgA	7	1	33	40	<1	1	1	1	ND	40	10	10	5	<5
IgM	14.3	15	<30	25	12	71	0	ND	ND	26	50	14	16	76
Gene	Exon 16 Missense	Exon 4 Frameshift	Intron 14 Splice defect	Intron 15 Frameshift	Exon 19 Missense	Exon 18 Missense	Exon 17 Missense	Exon 3 Missense	Exon 17 Missense	Exon 4 Missense	Exon 5 Nonsense	Exon 14 Frameshift	Exon 17 Missense	Exon 15 Missense
Treatment														
Prophylactic antibiotics	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-
IVIg (kg)	333.3	280.8	240.9	214	304.9	279.2	347.1	486.5	390.5	179.1	350.9	323.9	426.2	414
IgG after Tx	758	508	409	702	501	427	436	533	359	467	471	569	424	493

Abbreviations: Dx, diagnosis; AOM, acute otitis media; AGE, acute gastroenteritis; hx, history; BE, bronchiectasis; ND, not done; Ig, immunoglobulin; IVIG, intravenous immunoglobulin; Tx, treatment.

로 4주에 한 번씩 정맥주사하였다. 이후 3-4달에 한 번씩 혈청 IgG 치를 검사하였으며 500 mg/dL 이상을 유지하도록 정맥주사 양을 조절하였다. 면역글로블린 주사량은 179.1-486.5 mg/kg (평균 326.522 mg/kg, 중간 값 328 mg/kg)였으며 유지되는 혈청 trough IgG 치는 평균 504.1 mg/dL (중간 값 482 mg/dL)였다.

면역글로블린 치료와 더불어 예방적 항생제 치료를 한 경우도 있었는데 항생제를 3개월 이상 먹은 경우로 정의하였으며 14명의 환자 중 6명이었다. 이 중 3명은 기관지

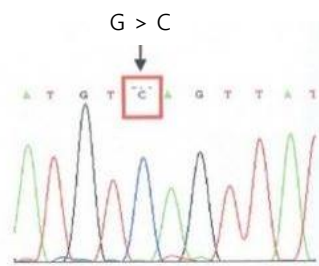
확장증이 동반된 상태로 예방적 항생제 치료를 지속하였다.

Table 3. Type of Mutation of Bruton Tyrosine Kinase Gene Detected in 14 Patients with X-Linked Agammaglobulinemia

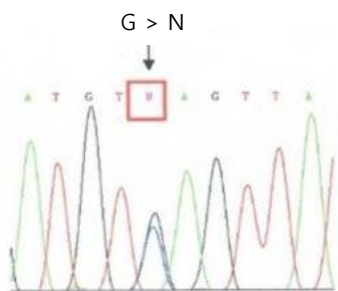
Type of mutation	No. of patient (%)
Amino acid substitution	9 (64.3)
Frameshift	3 (21.4)
Premature stop codon	1 (7.1)
Splice defects	1 (7.1)

Patient

Name	Sampling date	Mutation location	Nucleotide change	Mutation type
	04/03/2005	intron 14	G > C at intron 14, 5', +3	splice defect

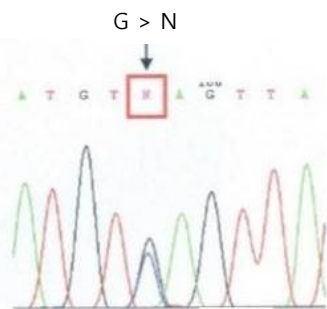


Family members



Mother

#N=C+G



Sister

Fig. 2. Bruton tyrosine kinase gene study in patient #2, his mother and sister. The mutation type was splice defect and his mother and sister were carriers.

4. 합병증

XLA의 합병증으로 기관지 확장증이 14명 중 3명, 지속적인 부비동염은 4명에서 발생하였다.

고찰

XLA는 체액성 면역결핍증의 하나로 세균 감염이 생후 6개월 - 1년 이후에 반복될 때 면역결핍 질환을 의심하여 검사하고 진단하게 된다⁵⁾. 본 연구에서는 서울대학교 어린이병원에서 *Btk* 유전자 변이검사를 통해 확진된 XLA 환자들을 대상으로 임상적 증상에 대해서 연구하였다. 연구 결과 대부분의 환자가 4세 이전에 진단되었으며 폐렴(57%), 중이염(50%), 부비동염(50%) 등 반복되는 감염이 있었다. 반면 한 환자(#3)의 경우에는 반복적인 감염은 없었으나 잦은 세균 감염 후 사망한 형의 가족력이 있어서 1세 이전에 조기 진단할 수 있었다.

최근에는 미국에서 T 세포 결핍 및 B 세포 결핍 질환에 대해서 신생아 스크린 검사(neonatal screening test)로 T-cell excision circle (TREC), kappa-deleting recombination excision circle (KREC)을 통해 조기 진단하는 검사를 실시하고 있다⁹⁾. 우리나라에서는 T 세포 결핍 질환 같은 경우 중증 복합면역결핍증(severe combined immunodeficiency) 같은 중증 질환을 미리 확인하기 위해 일부 병원에서 연구단계로 시행하고 있으며 이에 대한 조기진단을 위해 상용화를 논의 중이나 B 세포 결핍의 경우에는 6개월 이후 면역이 떨어진 후에 나타나는 임상증상으로 의심이 가능하고 T 세포 결핍에 비해서 치료가 위급하지 않으며 검사 자체에 위양성이 많아 단독으로는 효용성이 떨어질 것으로 보인다.

이론적으로는 모든 남자 환자의 어머니가 보인자이지만, 이전 연구 결과에 따르면 환자의 어머니가 보인자인 경우는 전체 환자의 80% - 85%이고 15% - 20%의 환자

서는 *de novo* mutation에 의해 발생하였으며 환자의 약 50%에서 가족력이 있었다고 한다¹⁰⁾. 본 연구에서는 8명의 환자의 어머니를 대상으로 유전자 검사를 시행하였으며 6명(75%)에서 보인자로 밝혀졌고 2명(25%)에서는 *Btk* 유전자 변이가 발견되지 않았다. 이는 배아기에 *de novo* mutation에 의해 발생한 것으로 추정되어 이전의 연구 결과와 거의 같은 비율을 보였다. 본 연구에서는 원인이 밝혀지지 않는 않았으나 어린 나이의 형제가 사망한 가족력이 있는 경우가 35.7%였다.

Btk 유전자는 19개의 exon으로 구성되어있으며 XLA는 exon 또는 intron의 유전자 변이에 의해 발생할 수 있는 것으로 보고되었다^{11,12)}. 본 연구에서는 14명의 환자 중 exon에 변이가 12명에서, intron의 변이가 2명에서 관찰되었다. 19개의 exon 중 변이가 관찰된 것은 17번 exon에서 3명, 4번 exon에서 2명이었으며 나머지 7명은 각각 다른 exon에서 변이가 관찰되어 다른 연구에서와 같이 *Btk* 유전자 변이가 특정 부위에서 집중적으로 발생하지는 않았다(Fig. 3)¹³⁾.

Btk 효소는 pre B 세포를 성숙 B 세포로 성숙시키는 작용 외에 호중구의 성숙에도 관여하기 때문에 XLA 환자의 20%에서 호중구 감소증이 동반된다고 한다^{6,7)}. 본 연구에서는 14명의 환자 중 3명(21%)에서 호중구 감소증이 동반되었다. 한 환자(#12)의 경우 잦은 감염 외에 주기적인 호중구 감소증으로 외래 추적 관찰하던 병력이 있었다. 호중구 감소증이 있는 경우에도 호중구 감소로 인한 감염이 일어날 수 있으므로 감염이 잦은 경우에는 면역결핍이 흔재되어 있는지에 대해 검사를 하는 것이 필요하다.

XLA 환자에서 가장 흔하고 중요한 합병증은 기관지 확장증이다^{14,15)}. 본 연구에서는 14명 중 3명의 환자에서 발생하였고 그 다음으로는 부비동염이 있었다. 드물게 대장암이나 백혈병이 동반될 수 있다고 보고되었으나¹⁶⁾ 본 연구의 추적 관찰 중인 환자군에서는 현재까지 암 질환의 발생이 없었다.

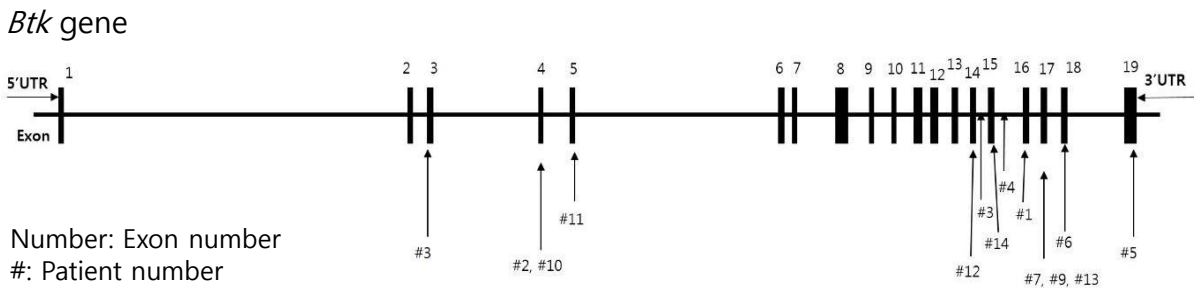


Fig. 3. Mutation sites of Bruton's tyrosine kinase (*Btk*) gene in 14 patients with X-linked agammaglobulinemia. Abbreviation: UTR, untranslated region.

XLA에서 면역글로불린 정맥 투여는 감염을 막는 중요한 예방책이다. 초기 면역글로불린 주사량은 400 mg/kg로 시작하여 3-4주 간격으로 정맥 투여한다. IgG를 3-4주마다 추적 관찰하여 이에 따라 면역글로불린 투여를 조절할 필요가 있다¹⁷⁾. 본 연구의 결과에서 볼 수 있듯이 몸무게가 증가하면서 혈중 IgG 농도를 유지하기 위해 용량 조절이 필요하지만 실제로 투여된 면역글로불린 정맥주사량은 400 mg/kg 정도였다.

면역글로불린을 투여하여 혈중 IgG 농도가 일정하게 잘 유지되는 경우 심각한 감염 없이 대체로 무 질병 상태를 유지할 수 있다. Primary immunodeficiency (PID) 가이드라인에서는 IgG 농도를 최소 500 mg/dL 이상 유지하도록 권장하였다^{15,18)}. 이전 연구 결과에 따르면 혈청 IgG 치가 높을 경우 감염 횟수가 줄어든다고 하였으나¹⁹⁻²²⁾ 일부 연구에서는 IgG의 농도나 감염 횟수와는 상관관계가 없다고 보고하였다²³⁻²⁶⁾. 다만 혈중 IgG 농도가 400 mg/dL 미만으로 저하된 경우 폐렴과 같은 질병의 이환율이 증가된다고 한다^{15,18,19,27)}. Orange 등²⁸⁾의 연구에서는 면역글로불린 정맥주사량을 100 mg/kg 증가시킬 경우 혈청 IgG 치가 121 mg/dL정도 증가하며 폐렴의 위험도가 27%씩 줄어든다고 하였다. 또한 Quartier 등¹⁵⁾은 혈중 IgG를 800 mg/dL로 유지하면 심각한 세균 감염 및 장바이러스 수막 뇌염(enteroviral meningoencephalitis)을 막을 수 있다고 하였다. Lucas 등²⁷⁾은 기관지 확장증이 생긴 경우 동반되지 않은 환자에 비해서 더 높은 면역글로불린 농도의 치료가 필요하다고 하였다. 이전 연구에서와 마찬가지로 본 연구에서도 XLA의 합병증으로 만성 폐 질환이나 부비동염이 동반된 경우가 있었으나 면역글로불린 투여 후 심각한 감염에 걸리는 경우는 없었으며 일상 생활을 잘 유지하였다^{15,18)}. 한 환자(#14)의 경우 XLA로 진단되었으나 면역글로불린 치료를 1년간 거부하고 한약을 먹었으며 그 사이에 반복적인 폐렴, 장염, 뇌염이 발생하였고 특히 뇌염 발병 후에 관절 구축 및 발달 지연이 합병증으로 동반되었다. 면역글로불린 정맥 투여 후에는 추가적인 감염이 합병되지 않는 않았다.

환자의 연령이 소아에서 성인으로 되면서 사회생활로 인해 4주에 한 번 병원에 와서 면역글로불린 정맥주사를 맞는 것이 어려워짐에 따라 치료를 소홀히 하는 경우가 생겨 감염 위험이 증가된다. 또한, 거주지 근처의 소규모 병원에서 주사를 맞는 것이 여의치 않은 경우가 많은 것도 감염 위험 증가의 한 요인이라고 할 수 있다. 향후 면역글로불린의 정맥주사 대신에 경피 내 자가 주사제(subcutaneous immunoglobulin)를 도입한다면 병원 내

원 횟수 및 재원 시간을 줄여 사회생활을 더 적극적으로 하게 할 수 있고 나아가 치료 순응도도 높일 수 있을 것이다.

면역글로불린 정맥주사 외에 감염을 예방하기 위한 방법으로 예방적으로 항생제를 사용한다. 본 연구에서는 경구용 항생제를 3개월 이상 사용한 환자가 14명 중 6명이었고 그중 3명은 기관지 확장증으로 인한 반복되는 기관지염이나 폐렴을 예방하기 위해 1년 이상 항생제를 투여하였다.

근본적 치료로 조혈모세포이식을 시도해 볼 수 있으나 현재 적극적으로 시행하고 있지는 않다. 본 연구에서도 조혈모세포이식을 시행한 환자는 없었다. 이는 이식 치료에 따르는 합병증을 감당하기보다는 면역글로불린을 투여하는 것이 안전하기 때문이다. 백혈병과 같은 다른 질환의 치료 목적으로 조혈모세포이식을 시행한 XLA 환자에서 대부분의 경우 이식 후 면역글로불린 저하가 없어져서 면역글로불린 주사 치료가 더 필요 없었다는 보고가 있다. 이런 결과가 조혈모세포이식이 XLA의 근본적 치료법이 될 수 있음을 의미한다^{29,30)}.

4세 이전 세균 감염이 반복되는 경우 XLA와 같은 체액성 면역결핍을 의심하여 글로불린 검사를 하는 것이 조기 진단에 중요하며 *Btk* 유전자변이 검사를 시행하여 확진한 후 면역글로불린 정맥주사 및 예방적 항생제 등 적절한 치료를 통해 합병증을 줄이고 무 질병 상태를 유지할 수 있다.

References

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8.
2. Ochs HD, Smith CI. X-linked agammaglobulinemia. A clinical and molecular analysis. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:287-99.
3. Khan WN, Sideras P, Rosen FS, Alt FW. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function in mice and man. *Ann N Y Acad Sci* 1995;764:27-38.
4. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature* 1993;361:226-33.
5. Conley ME, Howard V. Clinical findings leading to the diagnosis of X-linked agammaglobulinemia. *J Pediatr*

- 2002;141:566-71.
6. Lederman HM, Winkelstein JA. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:145-56.
 7. Farrar JE, Rohrer J, Conley ME. Neutropenia in X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;81:271-6.
 8. European Society for Immunodeficiencies. X-linked agammaglobulinemia [Internet]. Geneva: ESID; c2017 [cited 2017 Nov 16]. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Clinical/Resources/Diagnostic-criteria-for-PID2#Q15>.
 9. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, et al. Quantification of kappa-deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:223-5.e2.
 10. Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:193-202.
 11. Rohrer J, Parolini O, Belmont JW, Conley ME, Parolini O. The genomic structure of human Btk, the defective gene in X-linked agammaglobulinemia. *Immunogenetics* 1994;40:319-24.
 12. Ohta Y, Haire RN, Litman RT, Fu SM, Nelson RP, Kratz J, et al. Genomic organization and structure of Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase: localization of mutations associated with varied clinical presentations and course in X chromosome-linked agammaglobulinemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:9062-6.
 13. Vihinen M, Brandau O, Branden LJ, Kwan SP, Lappalainen I, Lester T, et al. Btkbase, mutation database for X-linked agammaglobulinemia (XLA). *Nucleic Acids Res* 1998;26:242-7.
 14. Sweinberg SK, Wodell RA, Grodofsky MP, Greene JM, Conley ME. Retrospective analysis of the incidence of pulmonary disease in hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:96-104.
 15. Quartier P, Debre M, De Blic J, de Sauevzac 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.
 16. van der Meer JW, Weening RS, Schellekens PT, van Munster IP, Nagengast FM. Colorectal cancer in patients with X-linked agammaglobulinemia. *Lancet* 1993;341:1439-40.
 17. Bonagura VR, Marchlewski R, Cox A, Rosenthal DW. Biologic IgG level in primary immunodeficiency disease: the IgG level that protects against recurrent infection. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:210-2.
 18. Roifman CM, Berger M, Notarangelo LD. Management of primary antibody deficiency with replacement therapy: summary of guidelines. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:875-6.
 19. Roifman CM, Schroeder H, Berger M, Sorensen R, Ballow M, Buckley RH, et al. Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int Immunopharmacol* 2003;3:1325-33.
 20. Favre O, Leimgruber A, Nicole A, Spertini F. Intravenous immunoglobulin replacement prevents severe and lower respiratory tract infections, but not upper respiratory tract and non-respiratory infections in common variable immune deficiency. *Allergy* 2005;60:385-90.
 21. Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kilic S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). *Turk J Pediatr* 2005;47:239-46.
 22. 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.
 23. Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987;1:1075-7.
 24. Pruzanski W, Sussman G, Dorian W, Van T, Ibanez D, Redelmeier D. Relationship of the dose of intravenous gammaglobulin to the prevention of infections in adults with common variable immunodeficiency. *Inflammation* 1996;20:353-9.

25. Sorensen RU, Polmar SH. Efficacy and safety of high-dose intravenous immune globulin therapy for antibody deficiency syndromes. *Am J Med* 1984;76(3A):83-90.

26. Ochs HD, Fischer SH, Wedgwood RJ, Wara DW, Cowan MJ, Ammann AJ, et al. Comparison of high-dose and low-dose intravenous immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiency diseases. *Am J Med* 1984;76(3A):78-82.

27. Lucas M, Lee M, Lortan J, Lopez-Granados E, Misbah S, Chapel H. Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1354-60.e4.

28. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21-30.

29. Rohrer J, Conley ME. Correction of X-linked immunodeficient mice by competitive reconstitution with limiting numbers of normal bone marrow cells. *Blood* 1999;94:3358-65.

30. Howard V, Myers LA, Williams DA, Wheeler G, Turner EV, Cunningham JM, et al. Stem cell transplants for patients with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2003;107:98-102.



요약

목적: 본 연구에서는 서울대학교 어린이병원에서 범저감마글로불린혈증(X-linked agammaglobulinemia [XLA])로 진단된 환자들의 임상적 증상 및 치료에 대해서 보고하고자 하였다.

방법: 14명의 남자 환자가 XLA로 진단되었으며 CD19+ B 세포가 2% 미만이며 Bruton's tyrosine kinase (*Btk*) 유전자 돌연변이가 있는 경우를 기준으로 하였다.

결과: 모든 XLA 환자에서 반복적인 세균성 감염이 있었고 환자의 20%에서 호중구 감소증이 있었으며 환자 어머니의 75%가 보인자였다. *Btk* gene study에서는 돌연변이가 다양한 부위에서 나타났으며 특정부위에서 집중적으로 발생하지는 않았다. 면역글로불린 정맥주사 후 반복적인 세균성 감염은 줄어들었으나 합병증으로 기관지 확장증이 14명 중 3명, 지속적인 부비동염은 4명에서 발생하였다.

결론: 4세 이전 세균 감염이 반복되는 경우 XLA와 같은 체액성 면역결핍을 의심하여 글로불린 검사를 하는 것이 조기 진단에 중요하며 *Btk* 유전자변이 검사를 시행하여 확진한 후 면역글로불린 정맥주사 및 예방적 항생제 등 적절한 치료를 통해 합병증을 줄이고 무 질병 상태를 유지할 수 있다.