

면역글로불린 G 아형 결핍이 동반된 Kartagener 증후군 1예

김기찬, 박주한, 반가영, 유혜수, 신유섭, 박해심, 예영민

아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실

Kartagener's syndrome with immunoglobulin G subclass deficiency

Ki-Chan Kim, Joo-Han Park, Ga-Young Ban, Hye-Soo Yoo, Yoo-Seob Shin, Hae-Sim Park, Young-Min Ye

Department of Allergy & Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Kartagener syndrome is characterized by the triad of situs inversus, bronchiectasis, and chronic paranasal sinusitis. Recurrent sino-pulmonary infection, the major determinant for diagnosing immunodeficiency, is the most common clinical manifestation of the disease. A 17-year-old female patient presented with dyspnea, cough, sputum, nasal congestion, and rhinorrhea for more than 5 years. Nasal symptoms and dyspnea had not been controlled by intermittent treatment with mucolytics and antibiotics from primary clinics since 3 months before visiting our clinic. Chest X-ray and computed tomography showed situs inversus, dextrocardia and bronchiectasis. Paranasal sinus series revealed mucosal thickening and haziness on both maxillary sinus. Serum immunoglobulin (Ig) G4 was decreased, but total IgG was within normal range. Under the diagnosis of Kartagener syndrome with IgG4 deficiency, monthly intravenous IgG (IVIg) treatment was performed for 6 months. Her symptoms were well controlled and the frequency of antibiotics use was markedly decreased. We report a patient having the Kartagener syndrome with IgG4 deficiency that was successfully controlled with a 6-month-treatment of IVIg. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:288-291)

Keywords: Kartagener syndrome, Immunoglobulin G subclass deficiency, Intravenous immunoglobulin G

서론

카르타게너 증후군(Kartagener syndrome)은 만성 부비동염, 기관지 확장증, 내장 역위(situs inversus)를 특징으로 하는 질환으로, 유전적으로 섬모의 조직학적 이상이 발생하여 섬모 운동의 장애가 발생하며, 이로 인하여 점막섬모의 청소기능이 손상되고, 기도 내의 분비물을 제거하지 못하게 된다.¹⁾ 따라서 카르타게너 증후군 환자는 출생 시 종종 호흡곤란을 겪게 되고, 성장하는 과정에서 만성 기침과 농성 가래를 주 증상으로 하는 호흡기감염의 발생률이 높으며, 인구 20,000-40,000명당 1명 정도의 유병률을 보인다.²⁾

카르타게너 증후군 환자에게 있어서 감염은 나쁜 예후인자이며 또한 주된 사망 원인으로, 카르타게너 증후군 환자에서 면역결핍증이 동반된다면 감염의 빈도 및 중증도에 영향을 미쳐 임상 경과의 악화를 초래할 것이다. 더욱이 카르타게너 증후군 환자에서 면역결핍증이 동반된 보고가 있기 때문에,^{3,4)} 잦은 감염 및 기관지 확장증에 대한 원인이 밝혀졌다고 하더라도 면역결핍증에 대한 추가적인 검사 또한 필요하다.

저자들은 유년기부터 반복적인 상, 하기도 감염의 병력과 만성 부비동염, 기관지확장증, 내장 역위 및 비점막 조직검사를 통해 카르타게너 증후군으로 진단한 17세 여자 환자에서 면역글로불린 G4 아형 결핍증이 동반된 것을 확인하고 6회 정맥 면역글로불린을 투여 후 성공적으로 증상을 조절한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자: 여자, 17세

주소: 기침과 콧물, 코막힘, 호흡곤란

현병력: 3년 전부터 기침과 콧물, 코막힘, 야간의 증상 악화가 있어 개인 의원에서 약물치료를 하였으나 증상 호전이 없었고 시행한 흉부 방사선검사에서 이상소견이 발견되어 정밀검사 및 치료를 위하여 2012년 6월 본원으로 전원되었다.

과거력: 출생 시 미숙아 및 태변 흡입 증후군으로 치료받았으며, 내원 5년 이전부터 반복적인 호흡기감염이 있었다.

Correspondence to: Young-Min Ye
Department of Allergy & Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, 206 World cup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5150, Fax: +82-31-219-5154, E-mail: ye9007@ajou.ac.kr
Received: June 20, 2013 Revised: July 18, 2013 Accepted: July 26, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

가족력: 환자의 외할머니가 천식의 병력이 있다.

진찰 소견: 내원 시 환자의 의식은 명료하였고, 만성 병색을 보였다. 신장 153 cm, 체중 54 kg, 혈압 125/79 mmHg, 맥박은 분당 92회로 규칙적이었고, 호흡 수는 분당 20회, 체온은 36.6°C로 모두 정상 소견을 보였다. 두경부 진찰상 양쪽 눈의 충혈이 관찰되었으며, 흉부 진찰상 양측 폐야에서 호기성 천명음과 흡기말 수포음이 들렸다. 심장 진찰상 최대 심음은 우측 다섯 번째 늑간과 쇄골 중앙선이 만나는 위치에서 청진되었다.

방사선 소견: 단순 흉부 촬영에서 우심증과 좌측 하엽의 망상 결절형 침윤이 관찰되었다(Fig. 1A). 폐 고해상도 전산화 단층촬영에서는 양측 하엽에 점액성 감돈(mucoïd impaction)을 동반한 기관지확장증 소견을 보였다(Fig. 1B). 단순 부비동 촬영 및 전산화 단층촬영에서 양측 상악동의 점막 비후가 관찰되었다(Fig. 1C). 복부 전산화 단층촬영에서 간 및 위장의 내장전위가 확인되었다(Fig. 1D).

검사실 소견: 혈색소, 13.8 g/dL; 백혈구, 9,200/mm³ (3,900–9,700/mm³); 혈소판, 251,000/mm³; 적혈구 침강속도, 21 mm/hr (0–20 mm/hr); C-반응성 단백질은 8.3 mg/L (0.02–0.80 mg/L)이었다. 신기능 및 간기능검사 결과 정상 소견을 보였다. IgG, 1,348 mg/dL (916–1,796 mg/dL); IgA, 454 mg/dL (93–365 mg/dL); IgM, 131 mg/dL (40–260 mg/dL); IgG1, 8,010 mg/dL (315–855 mg/dL); IgG2, 429 mg/dL (64–495 mg/dL); IgG3, 77 mg/dL (23–196 mg/dL); IgG4, 10 mg/dL (11–157 mg/dL)으로 전체 면역글로불린 및 IgG4를 제외한 기타 IgG 아형은 모두 정상이었다. 객담검사에서 호

산구가 69%로 증가되어 있었다. 폐기능검사에서 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), 2.42 L (예측치의 82.2%); forced expiratory volume (FVC), 2.84 L (예측치의 90.1%); FEV₁/FVC, 92.4%였으며, 기도가역성검사 및 메타콜린 기관지유발시험 결과는 음성 소견을 보였다. 알레르기 피부단자시험 결과는 55종의 흔한 흡입 항원에 대해 모두 음성 소견이었으며, 혈청 총 IgE는 48 KU/L (1–114 KU/L)이었다.

전자현미경 소견: 환자의 비점막 조직 생검으로 섬모를 전자현미경으로 관찰한 결과 외부 다이네인 팔(outer dynein arm)과 내부 다이네인 팔(inner dynein arm)의 일부 손실이 관찰되었다(Fig. 2).

임상경과 및 치료: 만성 부비동염, 기관지확장증, 내장 역위로 카르타게너 증후군으로 진단하였으며, 비점막 조직의 섬모에서 미세 구조 이상을 확인하였다. 혈액검사로 면역글로불린 G4 아형 결핍증, 폐기능검사 및 객담검사로 호산구성 기관지염을 진단하였다. 카르타게너 증후군에서 보이는 호흡기감염에 대하여 체위성 객담 배출 격려, 항균제, 흡입용 베타항진제를 사용하였고, 호산구성 기관지염에 대하여 흡입용 스테로이드를 사용하였다. 면역글로불린 G4 아형 결핍증에 대하여 400 mg/kg의 면역글로불린을 4주 간격으로 총 6회 정맥투여하였고, 투여와 관련된 부작용은 없었다. 환자는 정주 면역글로불린 투여 후 호흡기감염 및 호흡곤란 등으로 인한 응급실 또는 비정기 외래방문이 없었으며, 해당 기간 동안 경구 항생제 투여도 없었다. 6회 정주 면역글로불린치료 후 추적한 혈액검사상 면역글로불린 G4 아형은 15.4 mg/dL로 정상소견을 보였으며, 흉부 단순촬영상 치료 전과 비교하여 양측 폐하엽의 침윤이 다소 호전되었다.

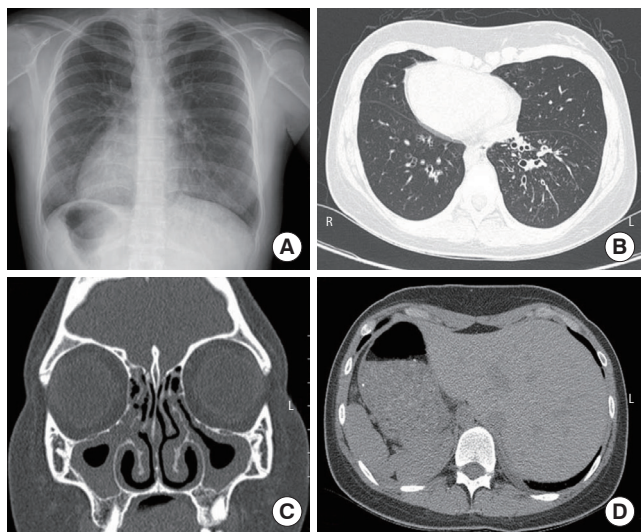


Fig. 1. Radiologic findings at the time of diagnosis. (A) Chest X-ray shows situs inversus with dextrocardia. (B) Chest computerized tomography (CT) shows dextrocardia and bronchiectasis with mucoid impaction in both lower lobes. (C) Paranasal sinus CT shows prominent and diffuse mucoperiosteal thickening on entire paranasal sinus. (D) Abdominal CT shows a mirror image of normal configuration of stomach and liver.

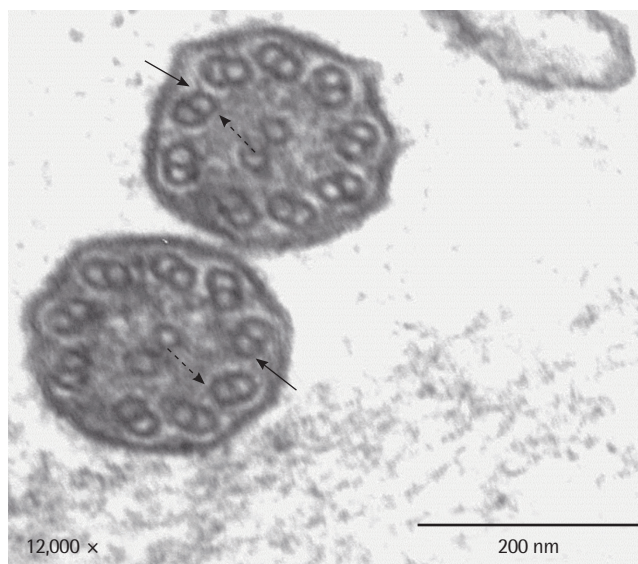


Fig. 2. Ultrastructural findings of cilia of nasal mucosa show partial defect of outer (→) and inner (---) dynein arm.

고 찰

카르타게너 증후군은 1933년 Kartagener가 내장 역위가 동반된 호흡기 환자 11명을 보고하면서 처음으로 이름 지어졌다.⁵⁾ 이후 1970년대에 Eliasson 등⁶⁾이 전자현미경을 통하여 불임 남성의 정자 꼬리에서 섬모 운동의 장애가 있는 것을 처음으로 밝혔고, 이러한 섬모 운동 장애를 비운동성 섬모증후군(immotile cilia syndrome)이라 명명하였다.^{7,8)} 카르타게너 증후군은 비운동성 섬모증후군의 한 형태이다.

정상 섬모는 중앙에 2개의 미소관이 존재하며 이와 일정한 간격과 거리에 있는 9쌍의 외부 미소관들에 의해 둘러싸인 구조를 하고 있다. 외부 미소관들은 방사상 단(radial spoke)으로 중앙의 미소관과 연결되어 있고 각 외부 미소관들은 넥신(nexin)에 의해 연결된다. 카르타게너 증후군에서 가장 흔한 구조이상은 다이네인 팔(dy-nein arm)의 결함이며, 그 외 방사상 단의 결함, 미소관의 전위 등 다양한 형태의 이상소견이 관찰되는 것으로 알려져 있다.^{5,9)}

카르타게너 증후군 환자에서는 기관지 섬모 운동의 장애가 발생하여 인체의 방어기전인 이물질 제거가 원활하지 않게 된다. 이로 인하여 가래, 콧물, 코막힘, 비출혈 등의 만성적인 호흡기 증상이 소아기부터 나타나게 되고 기관지확장증, 기관지염, 기관지천식, 폐렴, 중이염 등의 질환이 복합적으로 나타날 수 있다. 20~30대까지 무증상을 보이는 경우도 있지만 어린 시절부터 연간 몇 차례씩 반복되는 기침, 중이염 등으로 의료기관을 자주 찾게 되고 입원치료를 받기도 한다. 일반적으로 카르타게너 증후군에서 내장의 역위에도 혈액역동학적으로 심각한 심장질환은 드문 편이며, 부비동염, 기관지확장증의 경우도 그 중증도는 카르타게너 증후군이 없는 환자와 크게 다르지 않은 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 그러나 유아기부터 합병증이 동반된 중이염이 되풀이되고, 반복적인 호흡기감염이 있어 폐렴이 빈번해지면 호흡부전과 심부전이 발생할 수도 있다는 점이 정상인의 부비동염 및 기관지확장증과 다르다고 할 수 있다.¹⁰⁾

치료를 위해 섬모의 운동 장애를 개선할 수 있는 특별한 방법은 없지만, 기관지 폐쇄환의 경우 물리치료, 항균제, 기관지확장제 등이 도움이 된다. 호흡기감염이 심하여 급성 호흡부전이 발생하였을 경우 산소 투여 및 항생제치료를 하지만 기관 내 삽관과 기계환기 보조 등 침습적 기계환기가 필요한 경우로 진행하기도 한다.¹¹⁾ 기관지확장증이 심해져 호흡 및 심부전이 나타날 경우 이환된 기관지의 일부 및 폐 전체를 수술로 제거하거나 심한 경우에는 폐-심장 이식을 고려할 수 있다. 부비동염은 항생제치료 및 배농법 등을 사용하며 대부분의 경우 적절한 치료만 시행된다면 정상적인 생활을 할 수 있어 예후는 좋은 편이다.

어린 시절부터 폐·부비동 감염, 중이염 등과 같은 잦은 감염이 있을 경우 한 가지의 원인이 밝혀졌더라도 잦은 감염의 또 다른 원인이 되는 면역결핍증의 동반 여부에 대하여 고려할 필요성이 있다.

면역결핍증을 진단하여 정주 면역글로불린과 같은 추가적인 적절한 치료를 한다면 임상 증상에 있어 호전을 꾀할 수 있기 때문이다. Skorpinski 등³⁾은 잦은 감염을 경험한, 카르타게너 증후군으로 진단된 17세 남자 환자에서 충분한 항균제 치료와 백신에도 질병의 경과가 악화되었을 때 공통가변성 면역결핍증(common variable immunodeficiency)을 진단하여 정주 면역글로불린 치료를 추가하여 임상 증상의 호전을 보인 예를 보고하였고, Smith⁴⁾도 카르타게너 증후군에서 면역글로불린 A 결핍증이 동반됨을 보고하였다. 본 증례에서도 반복적인 호흡기감염의 원인으로 비교적 드문 질환인 카르타게너 증후군을 진단하였고, 이에 대한 치료로 체위성 객담 배출 격려, 항균제 및 흡입용 베타항진제를 사용하였으나 증상의 호전과 악화를 반복하여 면역결핍증에 대한 검사를 시행하여 면역글로불린 G4 아형 결핍증을 진단 후 정주 면역글로불린을 투여하여 질병 경과의 호전을 경험하였다.

면역결핍증에는 그 원인에 따라 복합면역결핍증, 세포성 면역결핍증, 체액성 면역결핍증, 식세포 이상증, 보체 결핍 등과 같은 일차성 면역결핍과 세균 또는 바이러스감염, 화학요법 등에 의해 생기는 이차성 면역 결핍으로 나눌 수 있는데, 본 증례와 같이 면역글로불린 G 아형 중 가장 적은 비율을 차지하는 면역글로불린 G4 아형만 감소된 경우에도 재발성 호흡기감염과 관련성이 있음이 밝혀져 있다. Moss 등¹²⁾은 재발성 감염이 있는 123명을 대상으로 면역결핍에 대한 검사를 시행하였고, 17%에서 면역글로불린 G4 아형이 감소되어 있었고, 면역글로불린 G4 아형만 감소되어 있는 경우는 7%였으며 이는 면역글로불린 G2 아형만 감소된 경우보다 많았다. Heiner¹³⁾도 69%에서 다른 면역글로불린 G 아형 결핍이 동반된 면역글로불린 G4 아형 결핍을, 8%에서 면역글로불린 G4 아형만 결핍된 예를 보고하였다. 따라서 잦은 감염이 있는 경우, 비록 면역글로불린 G4 아형이 면역글로불린 G 아형 중 가장 적은 부분을 차지하고 증상이 없는 일반 인구에서도 감소되어 있을 수 있지만 면역결핍에 대한 고려 대상으로 면역글로불린 G4 아형 결핍을 포함시켜야 하겠다.

면역결핍증이 있을 때 치료로서 정주 면역글로불린이 쓰이게 되는데, 면역글로불린 G4 아형만 결핍되었을 경우 그 효용성에 대해서는 의견이 일치하지 않는다. Orange 등¹⁴⁾은 면역글로불린 G4 아형만 결핍되었을 경우에 정주 면역글로불린이 유용하지 않다고 하였지만, Abdou 등¹⁵⁾은 효용성이 있음을 보고하였다. 하나 이상의 면역글로불린 G 아형이 결핍된 10명의 환자 중, 면역글로불린 G4 아형만 감소된 2명에서 12개월간 매월 1회 정주 면역글로불린 투여 후 삶의 질이 개선되고 항균제 사용과 입원 횟수가 감소됨을 보고하였고, 이 효과는 정주 면역글로불린을 중단한 3개월 쯤에도 지속됨을 보고하였다. 본 증례에서도 정주 면역글로불린을 6개월 투여 후 감염치료를 위한 외래 방문 및 경구 항생제 사용이 없었다. 따라서 잦은 감염의 원인으로 면역글로불린 G4 아형 결핍이 가능성

이 있고 항균제를 비롯한 적절한 치료에도 임상 증상의 호전이 없을 때, 정주 면역글로불린 사용이 유용할 수 있으므로 치료에 추가해 볼 수 있을 것이다.

본 증례는 면역글로불린 G4 아형만 감소되었고 감소한 정도는 최저 기준치의 약 10%로 그 정도가 작으나, 적절한 치료에도 불구하고 임상 증상의 호전이 없을 때 정주 면역글로불린 추가 치료의 유용성을 기대해볼 수 있음을 시사한다. 이를 확인하기 위해서는 면역글로불린 G4 결핍의 정의 및 이를 결정하기 위한 참고치 설정에 대한 연구가 필요할 것이다. 면역글로불린 G4 아형의 값은 측정하는 방법, 환자의 연령 등에 따라 다양하고, 또한 면역글로불린 G4 아형 결핍을 정의할 때, 값이 매우 적어 측정되지 않는 경우, 최저 참고치보다 작은 경우,¹⁶⁾ 또는 평균치의 -2표준편차 미만인 경우를 결핍으로 정의하는 등^{12,15)} 결핍의 정의가 다양하기 때문이다. 또한 면역글로불린 G4아형 결핍을 평균치의 -2표준편차 미만인 것으로 정의한다면 본 증례는 결핍의 정의에 맞지 않게 된다. 하지만 정주 면역글로불린 투여로 임상 증상의 호전이 있었으므로, 면역결핍이 동반되지 않은 카타르케너 증후군에서 정주 면역글로불린의 효용성에 대한 연구도 필요할 것이다.

결론적으로, 저자들은 면역글로불린 G4 아형 결핍 및 호산구성 기관지염이 동반된 카르타게너 증후군 1예에서 흡입스테로이드, 항균제, 물리치료 등 카르타게너 증후군에 대한 일반적인 치료와 더불어 6개월간 면역글로불린 정맥 투여로 임상적 호전을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다. 따라서 반복적인 감염을 예방할 수 있는 기저질환이 있는 경우라도 잦은 감염과 이에 따른 임상 증상의 악화를 호소하는 환자에서 면역결핍질환에 대한 가능성을 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill Inc; 1997.
2. Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol* 2006;50:571-3.
3. Skorpinski EW, Kung SJ, Yousef E, McGeady SJ. Diagnosis of common variable immunodeficiency in a patient with primary ciliary dyskinesia. *Pediatrics* 2007;119:e1203-5.
4. Smith DW. Recognisable patterns of human malformation. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1982.
5. Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: when to suspect the diagnosis and how to confirm it. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:44-50.
6. Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome: a congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med* 1977;297:1-6.
7. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976;23:193:317-9.
8. Sturgess JM, Chao J, Wong J, Aspin N, Turner JA. Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. *N Engl J Med* 1979;300:53-6.
9. Lie H, Ferkol T. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Drugs* 2007;67:1883-92.
10. Yang SC, Lee KS, Yoon HJ, Shin DH, Park SS, Lee JH, et al. A case of Kartagener's syndrome presenting as respiratory and right heart failure. *Tuberc Respir Dis* 1996;43:251-6.
11. Paek KH, Lee KY, Min KH, Park SJ, Lee HB, Lee YC, et al. A case of Kartagener's syndrome with acute respiratory failure successfully treated by NPPV. *Korean J Med* 2007;73:976-80.
12. Moss RB, Carmack MA, Esrig S. Deficiency of IgG4 in children: association of isolated IgG4 deficiency with recurrent respiratory tract infection. *J Pediatr* 1992;120:16-21.
13. Heiner DC. IgG4 immunodeficiency. *N Engl Reg Allergy Proc* 1988;9:43-50.
14. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou 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(4 Suppl):S525-53.
15. Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, Narra M, Hester JD, Halsey JF. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:267-74.
16. Jefferis R, Kumararatne DS. Selective IgG subclass deficiency: quantification and clinical relevance. *Clin Exp Immunol* 1990;81:357-67.