

자가면역성용혈성빈혈을 동반한 특발성 CD4+ T림프구감소증 1예

분당제생병원 ¹진단검사의학과, ²소아과

이성규¹ · 변성환² · 최종운² · 김현수¹

A Case of Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Associated with Autoimmune Hemolytic Anemia

Seong Gyu Lee, M.D.¹, Sung Hwan Byun, M.D.², Jong Woon Choi, M.D.² and Hyun Soo Kim, M.D.¹

Departments of ¹Laboratory Medicine and ²Pediatrics, Bundang Jesaeng General Hospital, Seongnam, Korea

Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia (ICL) is defined by the CDC as depressed numbers of circulating CD4+ T-lymphocytes (<300 cells/ μ L or $<20\%$ of the total T cells) on more than one determination, with the absence of HIV infection and other known causes of immunodeficiency. The clinical spectrum of ICL ranges from asymptomatic laboratory abnormalities to severe opportunistic infections that mimic the clinical course of human immunodeficiency virus (HIV) infected patients. There are a few reports of ICL associated with different diseases such as Sjogren's syndrome, pulmonary sarcoidosis, Down syndrome or non-Hodgkin's lymphoma. We describe here a 5-year-old male patient with a three-year history of recurrent otitis media and pulmonary infection, and he was without any risk factors for HIV infection; this patient presented with autoimmune hemolytic anemia and was ultimately found to have idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. (*Korean J Hematol* 2007;42:53-57.)

Key Words: Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia, Otitis media, Pulmonary infection, Autoimmune hemolytic anemia

서론

특발성 CD4+ T림프구감소증은 HIV 감염이나 다른 면역결핍의 원인 없이 말초혈액 CD4+ T림프구가 최소 2회 이상 $300/\mu$ L 이하 또는 총 T림프구의 20% 미만으로 감소되는 경우로 1992년 미국 질병통제예방센터에 의해 정의되었다.¹⁾ 특발성 CD4+ T림프구감소증의 정확한 빈도는 알려져 있지 않으나, 1994년 헌혈자

2,028명을 대상으로 시행한 선별검사에서 한 예도 발견할 수 없었던 연구결과를 고려 시 그 빈도는 매우 낮을 것으로 추측되고 있다.²⁾ 현재까지 그 원인은 밝혀진 바가 없으며, 임상증상은 매우 다양하여 무증상으로부터 생명을 위협하는 심한 기회감염까지 매우 다양한 것으로 알려져 있다.³⁻⁶⁾ 또한 기회감염 외 비호지킨림프종의 발생과 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며, 다운증후군, 폐사르코이드증 및 자가면역질환인 췌그렌증후군 등을 동반한 증례가 보고된 바 있다.⁶⁻⁹⁾

접수 : 2007년 1월 3일, 수정 : 2007년 1월 9일
승인 : 2007년 1월 17일
교신저자 : 김현수, 경기도 성남시 분당구 서현동 255-2
☎ 463-774, 분당제생병원 진단검사의학과
Tel: 031-779-0242, Fax: 031-779-0257
E-mail: hskim@dmc.or.kr

Correspondence to : Hyun Soo Kim, M.D.
Departments of Laboratory Medicine, Bundang Jesaeng General Hospital
255-2, Seohyeon-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-774, Korea
Tel: +82-31-779-0242, Fax: +82-31-779-0257
E-mail: hskim@dmc.or.kr

저자들은 반복되는 중이염 및 호흡기 감염의 병력이 있는 5세 남아에서 자가면역성용혈성빈혈을 동반한 특발성 CD4+ T림프구감소증 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박○○, 남자, 5세 3개월

주 소: 발열과 황달

현병력: 내원 전날부터 시작된 고열과 황달을 주소로 외래를 경유하여 빈혈과 폐렴에 대한 평가 및 치료 목적으로 입원하였다.

과거력: 생후 16개월부터 반복되는 부비동염, 중이염, 기관지염 및 폐렴으로 본원에 10여 차례 입원하였으며, 외래 추적관찰 중이었다(Table 1).

가족력 및 사회력: 특이사항 없음.

문진 소견: 열감, 기면, 식욕 부진, 기침, 가래 및 콧물 증세를 호소하였다.

이학적 소견: 입원 당시 체온 38.1°C, 맥박 136회/분, 호흡수 32회/분, 혈압은 100/60mmHg였다. 결막은 창백하였고 공막은 황달을 보였으며, 화농성 이루가 좌측에서 관찰되었다.

검사실 소견: 입원 당시 말초혈액검사에서 교정백혈구 14,600/ μ L (띠호중구 3%, 호중구 67%, 림프구 19%, 단핵구 11%, 15개 유핵적혈구/100개 백혈구), 적혈구 $0.99 \times 10^6/\mu$ L, 혈색소 4.8g/dL, 적혈구용적률 12.6%, 평균적혈구용적 127.5fL, 평균적혈구혈색소 48.4pg, 평

균적혈구혈색소농도 38g/dL, 혈소판 576,000/ μ L, 망상적혈구 16.2%였다. 비정상적인 적혈구용적률 및 적혈구지수는 한냉항체에 의한 적혈구응집이 의심되었고, 말초혈액도말에서는 심한 적혈구응집과 다염성적혈구, 유핵적혈구 및 구상적혈구가 다수 관찰되어 용혈성빈혈이 의심되었다(Fig. 1). 혈액생화학검사에서 나트륨 137mmol/L, 칼륨 3.7mmol/L, 염화물 104mmol/L, 총 빌리루빈 3.49mg/dL, 직접빌리루빈 0.88mg/dL, AST79IU/L, ALT 25IU/L, 알칼리인산분해효소 444IU/L, 유산탈수소효소 1,627IU/L, 혈청요소질소 13.5mg/dL, 크레아티닌 0.4mg/dL, 총 단백질 8.0g/dL, 알부민 4.2g/dL였다. 면역혈청검사에서 합도글로빈 <10mg/dL (30~200mg/dL), 혈장혈색소 8.52mg/dL (0~5mg/dL), 항핵항체 양성 1:80, 미코플라스마항체 양성 1:160, 한랭응집소 양성 1:128, HIV 항원항체 동시검사 음성이었다. 흉부방사선검사에서 우중엽 및 우하엽에 경미한 폐실질 침윤 소견이 관찰되었고, 객담배양검사에서 병원성세균은 검출되지 않았으나, 이루배양검사에서 폐렴연쇄구균이 다수 동정되었다. 직접 및 간접항글로불린검사에서 양성반응을 보였고(Table 2), 항체동정검사(Ortho Diagnostic Systems Inc., Raritan, USA)에서는 자가대조를 포함한 모든 혈구에 대해 식염수단계에서는 \pm , 37°C단계에서는 1+, 항글로불린단계에서는 4+의 응집반응이 관찰되었다. 자가항체에 의한 용혈성빈혈이 의심되어, 자가흡착 후 상층액을 취하여 항체선별검사용 혈구와 반응시켜 동종항체가 존재하지 않음

Table 1. Past medical history for this patient

Age (years/months)	Diagnosis
2/9	Acute otitis media, pneumonia
3/6	Acute otitis media, sinusitis, pneumonia
4/0	Acute otitis media, bronchitis
4/1	Bronchitis
4/3	Pneumonia
4/4	Acute otitis media, pneumonia
4/6	Acute otitis media, bronchitis
4/10	Acute otitis media, bronchitis
5/0	Acute otitis media, bronchitis
5/1	Oral thrush

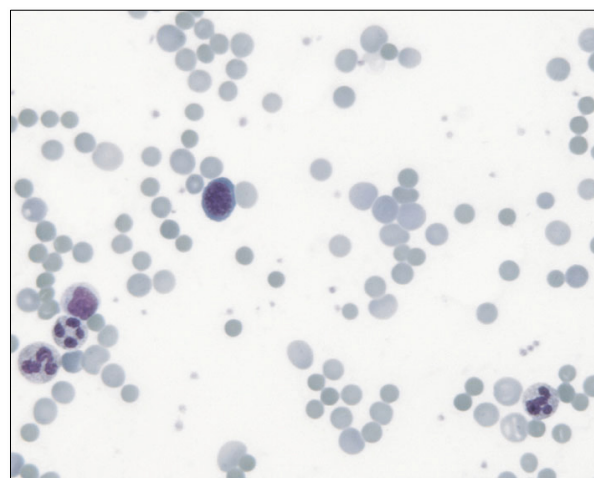


Fig. 1. The peripheral blood smear showed severe anemia with RBC agglutination, polychromasia, spherocytes, and normoblasts (Wright stain, $\times 1,000$)

Table 2. The results of antibody screening test and Direct Coombs' test

Age (years/months)	Antibody screening		Direct Coombs' test		
	Selectogen I	Selectogen II	IgG	C3d	Auto control
5/3*	4+	4+	4+	—	4+

*At the time of admission.

Table 3. The results of immunoglobulin quantitation test and complement test

Age (years/months)	IgG mg/dL	IgA mg/dL	IgM mg/dL	IgD mg/dL	IgE IU/mL	C3 mg/dL	C4 mg/dL	CH50 U/mL
3/6	1,681	59	149	NT	NT	125	22	18.6
Reference ranges*	400~1,250	24~192	41~200	0~14	0.0~29.2	70~150	10~30	23~46
5/3 [†]	2,108	63	162	2.1	1.5	106	19	31.7
Reference ranges*	560~1,307	26~232	47~200	0~14	0.2~17.6	70~150	10~30	23~46

*Age-specific reference ranges (Source: Wallach J. In: Interpretation of diagnostic tests. 7th ed. Philadelphia, United States: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:12-7); [†]See Table 2.

Abbreviation: NT, not tested.

Table 4. The results of lymphocyte subset test

Age (years/months)	WBC / μ L	Lymphocyte		B cell %	T cell %	CD4 cell %	CD8 cell %	NK cell %	CD4 : CD8 ratio	CD4 / μ L
		%	/ μ L							
3/6	5,100	28.9	1,473	3.4	25.8	8.6	11.6	60.7	0.74	126.8
4/1	4,000	38.6	1,544	3.5	33.0	10.1	10.4	63.4	0.97	155.9
4/3	6,000	25.5	1,530	2.6	17.0	3.9	3.7	80.4	1.05	59.7
5/3*	9,400	13.2	1,637	25.2	46.9	15.2	15.1	27.8	1.01	248.8

*See Table 2.

을 증명함으로써 자가면역성용혈성빈혈로 진단할 수 있었다. 혈청 면역글로불린 정량검사 및 혈청보체검사에서 특이소견은 관찰되지 않았으나(Table 3), 림프구 아형검사에서 CD4+ T림프구 수는 248.8/ μ L였다(Table 4). 반복적인 감염의 병력 및 과거 림프구아형검사 결과를 고려한 결과 특발성 CD4+ T림프구감소증으로 진단할 수 있었다.

치료 및 경과: 빈혈에 따른 증상을 교정하기 위하여 교차시험 결과 가장 반응성이 낮은 농축적혈구 3단위를 수혈하였으며, 자가면역성용혈성빈혈 치료를 위해 프레드니솔론 60mg 경구 투여 후 점진적인 혈색소의 상승 및 상태 회복으로 내원 33일째 퇴원하였고, 외래를 통해 지속적인 치료 및 경과 관찰 중이다.

고 찰

CD4+ T림프구의 감소는 여러 바이러스 및 결핵균의 감염, 브루셀라증, 영양결핍, 자가면역질환, 선천성 면역결핍질환 등에서도 나타날 수 있으나 일시적이고 심하지 않다.¹⁰⁾ 그러나 특발성 CD4+ T림프구감소증은 HIV 감염이나 다른 면역결핍의 원인 없이 말초혈액 CD4+ T림프구가 지속적으로 300/ μ L 이하 또는 총 T림프구의 20% 미만으로 감소되므로 감별이 가능하다. 현재까지 보고된 대부분의 특발성 CD4+ T림프구감소증 증례에서는 CD4 : CD8 림프구 비율이 역전된 결과를 보였으나, 미국 질병통제예방센터의 진단기준에 근

거하여 진단할 경우 정상적인 CD4 : CD8 림프구 비율을 보여도 범림프구감소증을 동반한 경우에는 특발성 CD4+ T 림프구감소증으로 진단될 수 있다. 또한 CD4+ T 림프구의 감소가 특징적인 HIV 감염 시에는 CD4+ T 림프구의 수가 점진적으로 감소하나, 특발성 CD4+ T 림프구감소증은 그 진행 속도가 상대적으로 느리거나 더 이상 진행하지 않으며, HIV 감염에 비해 CD8+ T 림프구 수 및 총 림프구 수가 상대적으로 낮은 수치를 보이므로 CD4 : CD8 림프구 비율의 역전 정도가 상대적으로 작은 경향을 보인다.¹¹⁾ 특발성 CD4+ T 림프구감소증을 진단하기 위해서는 HIV 감염의 가능성을 반드시 배제하여야 한다. 본 환자는 HIV 감염의 위험인자도 없었고, 면역효소측정법으로 생후 39개월부터 63개월까지 HIV 항원항체 동시검사를 총 4회 측정하였으나 모두 음성으로 나와 HIV 감염의 가능성을 배제할 수 있었다. 또한 CD4+ T 림프구가 감소될 만한 다른 원인을 발견할 수 없었고, 생후 42개월부터 63개월까지 총 4회 림프구아형검사를 검사하였는데 CD4+ T 림프구 수가 모두 300/ μ L 미만으로 측정되어 진단기준에 부합하였다. 미국 질병통제예방센터에서는 출생 후 생후 23개월까지의 영아에 한해 다른 진단기준을 제시하였는데, CD4+ T 림프구가 1,000/ μ L 이하로 지속적으로 감소 시 진단이 가능하며,³⁾ 생후 24개월 이후에는 성인과 진단기준이 동일하다. 소아에서 진단되었던 특발성 CD4+ T 림프구감소증 18예를 정리한 한 문헌에서 본 증례와 같이 반복되는 중이염 또는 호흡기 감염의 임상증상을 보이는 특발성 CD4+ T 림프구감소증 5예가 보고되었음을 알 수 있었다.⁶⁾ 한편 특발성 CD4+ T 림프구감소증은 비호지킨림프종의 발생과 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며, 다운증후군, 폐사르코이드증, 자가면역질환인 췌그렌증후군 등과 동반되어 나타나는 경우가 드물게 보고된 바 있으나,⁶⁻⁹⁾ 자가면역성용혈성빈혈이 동반된 예는 문헌 고찰상 찾을 수 없었다. 특발성 CD4+ T 림프구감소증과 자가면역성용혈성빈혈 모두 빈도가 낮은 질환임에도 불구하고 본 환자에서는 두 질환이 동시에 발병하였는데, 현재까지 특발성 CD4+ T 림프구감소증의 발생기전이 알려진 바가 없어 두 질환간의 인과관계는 밝힐 수 없었다. 추후 특발성 CD4+ T 림프구감소증의 원인 및 면역학적 특징이 밝혀진다면 정확한 진단기준, 치료 및 예후를 정립하는 데 도움이 될 것으로 생각되며, 소아에서 반복

되는 중이염 또는 호흡기 감염의 증상을 보일 경우 림프구아형검사를 실시하는 것이 좋을 것으로 생각되었다. 저자들은 반복되는 중이염 및 호흡기 감염의 병력이 있는 5세 남아에서 자가면역성용혈성빈혈을 동반한 특발성 CD4+ T 림프구감소증 1예를 경험하였기에 특징적인 검사 소견과 함께 이를 보고하는 바이다.

요 약

특발성 CD4+ T 림프구감소증은 HIV 감염 또는 다른 면역결핍의 원인 없이 최소 2회 이상 말초혈액 CD4+ T 림프구가 300/ μ L 미만 또는 총 T 림프구의 20% 미만으로 감소되는 경우로 정의되었다. 특발성 CD4+ T 림프구감소증의 임상양상은 무증상으로부터 HIV 감염 환자의 임상경과와 유사한 중증의 기회감염까지 매우 다양하다. 특발성 CD4+ T 림프구감소증은 드물게 췌그렌증후군, 폐사르코이드증, 다운증후군 및 비호지킨림프종 등이 동반된 예가 보고된 바 있다. 저자들은 반복되는 중이염 및 호흡기 감염의 병력이 있는 5세 남아에서 자가면역성용혈성빈혈을 동반한 특발성 CD4+ T 림프구감소증 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Centers for Disease Control (CDC). Unexplained CD4+ T-lymphocyte depletion in persons without evident HIV infection - United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1992;41:541-5.
- 2) Busch MP, Valinsky JE, Paglieroni T, et al. Screening of blood donors for idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. Transfusion 1994;34:192-7.
- 3) Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. N Engl J Med 1993;328:373-9.
- 4) Lepur D, Vranjican Z, Barsic B, Himbele J, Klinar I. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia-two unusual patients with cryptococcal meningitis. J Infect 2005; 51:E15-8.
- 5) McLane NJ, Weems JJ Jr, Antworth MV. Cytomegalovirus retinitis in a patient with idiopathic CD4+

- T-lymphocytopenia. Clin Infect Dis 1994;18:1012-3.
- 6) Tanaka S, Teraguchi M, Hasui M, Taniuchi S, Ikemoto Y, Kobayashi Y. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in a boy with Down syndrome. Report of a patient and a review of the literature. Eur J Pediatr 2004;163:122-3.
- 7) Paolini R, D'Andrea E, Poletti A, Del Mistro A, Zerbinati P, Girolami A. B non-Hodgkin's lymphoma in a haemophilia patient with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. Leuk Lymphoma 1996;21:177-80.
- 8) Sinicco A, Maiello A, Raiteri R, et al. Pneumocystis carinii in a patient with pulmonary sarcoidosis and idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. Thorax 1996; 51:446-7.
- 9) Schattner A, Friedman J, Bentwich Z. Opportunistic infection due to unexplained CD4+ lymphocytopenia and associated Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2004;43:111-2.
- 10) Misbah SA, Chapel HM. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia. Lancet 1992;340:609.
- 11) Spira TJ, Jones BM, Nicholson JK, et al. Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia-an analysis of five patients with unexplained opportunistic infections. N Engl J Med 1993;328:386-92.
-