

비씨지 접종부위에 심한 궤양과 육아종을 보인 고면역글로불린 E 증후군 1례

노정아 · 노영일 · 문경래 · 박영봉 · 양은석

조선대학교 의과대학 소아과학교실

= Abstract =

A Case of Hyper IgE Syndrome with Severe Ulcer and Granuloma at the Site of BCG Inoculation

Jeong A Rho, M.D., Young Il Rho, M.D., Kyung Rye Moon, M.D.
Young Bong Park, M.D. and Eun Seok Yang, M.D.

Hyperimmunoglobulin E syndrome(HIES) is a primary immunodeficiency characterized by severe recurrent soft-tissue infections, pneumonias, pruritic dermatitis and markedly elevated serum IgE levels. Pneumatocele and empyema develop as result of recurrent pneumonias. It is inherited in an autosomal dominant fashion, with variable expressivity. We experienced the case of a 10 month old girl with hyper IgE syndrome. Patient was admitted for local ulceration and muscle soreness at the site of BCG inoculation. The diagnosis of hyper IgE syndrome was made because she had a coarse facial appearance, pruritic dermatitis, pneumatocele and markedly elevated serum IgE level with a past history of frequent skin abscess and pneumonia

Key Words : Hyperimmunoglobulin E syndrome, BCG

서 론

고면역글로불린 E 증후군(hyperimmunoglobulin E syndrome, 이하 고 IgE 증후군)은 원발성 면역 결핍 증후군 중 하나로 정상치의 10배 이상(>2,000 IU/mL)으로 현저히 상승된 혈중 IgE 농도를 보이면서 반복적이고 심한 연부 조직 감염과 폐렴, 유아기때부터 심한 습진을 특징으로 하며 폐 기종(pneumatocele)이나 농양을 잘 형성한다.

Buckly 등¹⁾이 1972년에 ‘고면역글로불린 E 증후군’을 처음 보고한 이후 세계적으로 약 200례가 보

고되었으며 국내에서는 5례²⁻⁶⁾만이 보고된 드문 질환이다. 원인은 확실히 규명되어 있지 않으나 B 림프구와 T림프구의 상호 영향에 의해 T림프구에서 생성된 싸이토카인 및 이에 대한 B세포의 동형 연축에 의한 IgE의 과다 생성이 중요한 역할을 한다는데 대체적으로 공감하고 있다⁶⁾. 저자들은 비씨지 접종 부위에 농포성 궤양을 주소로 입원한 10개월 여아에서 임상증상 및 검사소견에서 고 IgE 증후군으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 전○○, 10개월, 여아
주 소 : 비씨지 접종 부위의 농포성 궤양
가족력 : 3녀 중 셋째로 가족 중 면역 결핍질환

본 논문은 2001년 제51차 대한소아과학회 추계학술대회에서 포스터 발표한 내용임.

책임저자 : 양은석, 조선대학교병원 소아과

Tel : 062)220-3040, Fax : 062)227-2904

E-mail : esyang@mail.chosun.ac.kr

이나 특기할 만한 질환은 없었다.

과거력 : 환아는 재태기간 38주, 출생체중 2,800 g으로 산모의 양수 과소증으로 제왕절개 분만하였다. 신생아기에는 특이한 사항은 없었으며 생후 5주에 비씨지 피내 접종하였으며 4개월 때부터 심한 가려움증을 동반한 피부 습진으로 지속적으로 보건소 및 소아과에서 치료 중이었고 7개월 때 이마에 포도상 구균이 배양된 농양과 함께 폐렴 동반되어 입원치료 하였다.

현병력 : 2개월 전부터 비씨지 접종부위에 딱딱한 결절 형태로 시작하여 농포로 변하더니 터지면서 케양 동반되고 점차로 심해져 본 소아과를 방문

하여 입원하였다.

진찰 소견 : 입원 당시 체중 8.7 kg(25~50 백분위수), 신장 70 cm(10~25 백분위수), 두위 44 cm(25~50 백분위수)이었으며, 생체 징후는 체온 36.8℃, 맥박수 120회/분, 호흡수 30회/분이었다. 의식은 명료하였으며 전신상태는 양호하였다. 특징적으로 콧등 부분이 넓고 얼굴은 거칠어 보였으며, 두피, 귀뒤, 안면부에 구진양 발진이 산재되어 있었고 전신의 림프절은 촉진되지 않았다(Fig. 1). 심폐 청진에서 우측 폐의 호흡음이 현저하게 감소되어 있었으며 심음은 규칙적이었고 심잡음은 들리지 않았다. 좌측 삼각근 부위에서는 2×3 cm 정도의 농성 분비물을 포함한 케양이 관찰되었다(Fig. 2).

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 소견은 혈색소 11.7 g/dL, 적혈구 용적율 35.3%, 백혈구수 16,470/mm³(중성구 10.7%, 림프구 49.3%, 단핵구 4.5%, 호산구 30.8%), 혈소판 수 339,000/mm³, 말초혈 절대 호산구 수 4,940/mm³, 적혈구 침강 속도 9 mm/hr이었다. 혈청 전해질 및 소변검사는 정상범위였으며 혈액 화학적 소견에서 AST/ALT 38.3/28.6 U/L, CRP 0.57 mg/dL이었다. 혈청 면역 글로불린은 IgG 946 mg/dL, IgM 88.3 mg/dL, IgA 23.2 mg/dL, IgD



Fig. 1. Coarse facial appearance(A) of the patient with pruritic dermatitis(B).



Fig. 2. Solitary large sized round exophytic erosive soft mass with purulent discharges on the left deltoid area.

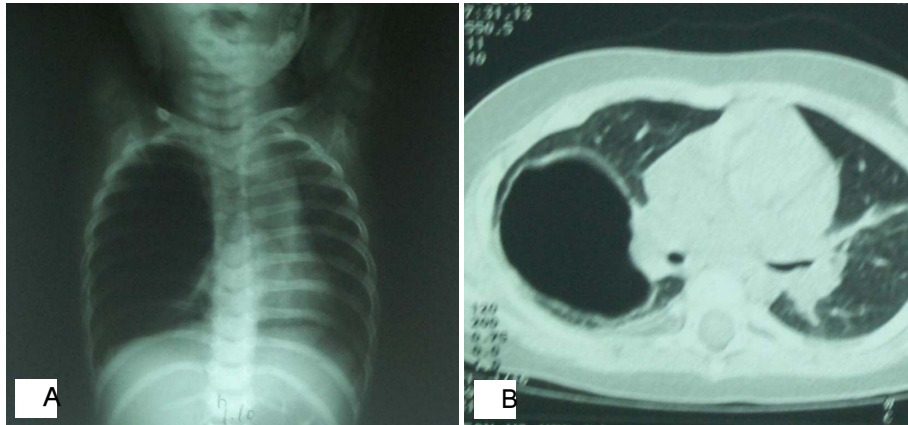


Fig. 3. Chest X-ray and thorax CT : large bulla is seen in right lung field, shifting mediastinum to left side.

1.14 mg/dL으로 모두 정상 범위였으며 IgE 4,000 IU/mL으로 연령치에 비해 현저하게 상승되어 있었다. 흉부 X-선 검사에서 우측 상엽 전체를 침범한 커다란 기종이 관찰되었으며 그로 인해 좌측으로 종격동이 밀려 있었다. 흉부 컴퓨터 단층촬영 사진에서 얇은 막을 가진 기종이 우측 상엽의 후방부에 위치하고 있었다(Fig. 3). 좌측 삼각근부위의 궤양의 배양검사서 포도알균이 배양되었다. 항산균 염색에서 한 시야당 10개 미만의 소견을 보였으나 결핵 반응 검사에서는 음성을 보였다.

치료 및 경과 : 암피실린을 투여하면서 상처 부위를 소독하고 피사 부위를 광범위하게 제거하고 조직 생검하였다. 조직 소견에서는 만성 육아종성 염증을 보였다. 치료 후에 증상의 호전을 보여 퇴원 후 추적 관찰 중이다.

고 찰

고 IgE 증후군은 현저한 고면역글로불린 E 혈증을 보이면서 반복되는 포도알균 감염, 만성습진, 외견상 거친 안면상, 저명한 이마, 넓고 뭉툭한 코 등 특징적 얼굴과 골격계의 이상을 동반하는 증후군이다. 1966년 Davis 등⁷⁾이 처음으로 반복적인 포도알균에 의한 저온 농양(cold abscess)을 보이는 두 소녀를 기술하면서 이 새로운 증후군에 “사단이 이에 여호와 앞에서 물러가서 욥(Job)을 처서 그 발바닥에서 정수리까지 악창이 나게 한지라(욥 2:7절)”라

는 성경 구절을 인용하여 욥병(Job disease)이라 명명하였다. 1972년 Buckley 등¹⁾에 의해 혈중 IgE 수치의 증가와 관련이 있음이 알려져 고 IgE 증후군으로 명명하였다.

고 IgE 증후군은 불완전한 표현형을 갖는 상염색체 우성 유전 질환⁸⁾이며, 질병의 유전자는 4번 염색체 장완의 원위부⁹⁾이라고 하나 뚜렷한 유전자나 단백질 생성물은 알려져 있지 않다. 고 IgE 증후군의 발생기전은 아직 뚜렷하게 규명되지 않은 상태이나 Th1 림프구의 결함으로 생각하고 있다¹⁰⁾. 싸이토카인의 불균형, 주로 낮은 인터페론 감마 분비가 몇 레에서 발견되었으나¹¹⁾ 고면역글로불린 E 증후군의 모든 환자에서 관찰되는 것은 아니며¹²⁾ 이것은 비씨지 접종 후 감염에 걸리기 쉬운 점을 부분적으로 설명할 수 있다¹³⁾. Th1 림프구의 기능 이상은 탐식기능의 결함을 일으킬 수 있고 비씨지 접종군의 생존에 영향을 미칠 수 있다¹³⁾. 이 증후군의 환자에서는 Th1/Th2의 불균형으로 인해 증가되어 있는 Th2의 반응이 IgE 생산을 증가시키고 호산구성 염증반응을 촉진하는 IL-4, IL-5, IL-10을 생산한다. Th2의 반응은 Th1의 반응을 방해하여 IL-12, 인터페론 감마, TNF의 분비를 감소시킨다. 따라서 인터페론 감마는 단백질, 다핵구, 탐식구의 주된 활성화제이므로 인터페론 감마의 생성감소가 화학주성 결핍의 원인일 것으로 여기고 있다¹⁴⁾.

특징적인 임상 증상으로는 신생아기 또는 영아 초기부터 지속적인 농양이 안면, 두피, 경부 등의

피부에 발생하며 귀, 눈, 구강, 점막, 부비동, 관절 등의 감염, 기관지염과 폐렴이 흔한 소견이며 폐렴의 합병증에 따른 기류나 농흉이 올 수도 있다. 원인 감염균으로는 포도알균이 대표적이며, 드문 감염원으로는 헤모필루스균, 폐렴구균, 진균 등이 보고된 바가 있다²⁾. 그 외의 임상증상으로는 소양증을 동반한 비아토피성 피부염, 외견상 거친 안면상, 저명한 이마, 넓고 뚱뚱한 코 등 특징적인 얼굴 생김새 등이 있다. Gorin 등¹⁵⁾은 이 질환을 지닌 환자 1례에서 Burkitt 림프종 발생을 보고하여 일반적인 면역 결핍환자에서 악성종양의 빈도가 증가하듯이 고 IgE 증후군에서도 악성종양 조기 발생의 가능성을 주장하였다. 본 증례의 환아에서는 생후 4개월 때부터 지속되는 습진성 피부염, 잦은 호흡기 감염과 그의 합병증으로 나타난 폐기종, 그리고 포도알균이 배양된 농양 등의 면역결핍 증상은 있었으나 치아나 결체 조직, 골격계의 이상은 없었다. 폐기종은 만성 육아종성 질환 등 다른 면역결핍질환, 선천성 폐낭종, 포도알균이나 *Klebsiella*에 의한 폐렴 등에서도 보일 수 있으나 지속적으로 존재하며 크기가 증가하는 것은 이 질환의 특이적인 소견으로 생각되어진다. 검사 소견은 혈청 내에 높은 IgE 증가와 호산구 증가증이 있으며, 다른 혈액소견의 변화는 없다. 면역글로불린 검사에서는 IgD가 약간 증가하기도 하지만 IgE를 제외한 대부분의 면역글로불린은 대체로 정상범위에 있다²⁾. 보체의 활성화, 호중구 탐식 등의 검사 소견은 대부분 정상 범위이다. Mantoux 검사나 *C. albicans* 피부반응 검사는 면역성 결여(anergy)를 보여 지연성 피부반응에 결함소견을 보이며 또한 디프테리아 변형독소(toxo-oid)나 파상풍 변형독소에 대한 항체 반응도 미미하고 새로운 항원에 대한 면역 반응이 결여되어 있다고 한다¹⁶⁾. 본 증례의 환아에서도 동일 소견이 확인되었다. 치료는 본 질환의 근본적인 결함이 밝혀지지 않았기 때문에 정확한 치료법은 아직 없으나 초기에 발견하여 감수성 있는 항생제를 사용하며 화농이 심할 경우 외과적 절개와 배농을 하고 습진성 피부염에 대해서는 항생제 연고와 스테로이드 연고, 피부건조를 막기 위한 완화제 등을 사용한다. 호중구 화학 주성을 증가시키기 위하여 ascorbic acid, cimetidine, levamisole을 쓰기도 하였다⁶⁾.

또한 Kimata¹⁷⁾와 최 등⁶⁾은 항염증 효과와 항체의 합성과 억제, 싸이토카인의 합성과 기능을 조절, 면역 활성화의 억제, 면역 복합체의 감소, Fc 매개성, 항체 의존성 세포독성(antibody-dependent cellular cytotoxicity; ADCC)의 억제, 보체 유도성 세포 손상을 억제하는 작용으로 모든 자가면역과 전신성 염증 질환에 유용한 정주용 면역 글로불린¹⁸⁾을 투여하여 이 질환의 현저한 임상양상의 호전을 보았다. 폐기종은 이차적 감염이 생긴다던가 6개월 이상 지속되는 경우에는 외과적 절제가 강력히 권고된다.

결 론

저자들은 10개월된 여아에서 비씨지 접종부위에 심한 케양과 육아종이 발생하고 현저히 상승된 혈중 IgE 농도를 보이면서 유아기 때부터 심한 습진, 반복적인 폐렴과 폐기종(pneumatocele)의 특징적인 임상증상을 가진 고면역글로불린 E증후군 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ, Extreme hyperimmunoglobulin E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972;49:59-70.
- 2) 김승주, 이정훈, 윤혜선. Hyperimmunoglobulin E recurrent infection(Job's) Syndrome의 1례. *알레르기* 1989;9:166-72.
- 3) 임대현, 김정희, 장윤정, 김순기, 손병관. 고면역글로불린 E 증후군 1례. *소아과* 1993;36:119-24.
- 4) 신명철, 최성동, 서병규, 강진한, 이준성. 고면역글로불린 E 증후군 1례. *소아과* 1991;34:292-7.
- 5) 오정탁, 김인규, 한석주, 김호근, 황의호. Hyperimmunoglobulin E 증후군에서의 결장 천공. *소아외과* 1996;2:151-5.
- 6) 최윤지, 이동일, 김홍배. 고면역글로불린 E 증후군에서 intravenous immunoglobulin을 치료에 사용한 1례. *소아과* 2001;44:1301-4.
- 7) Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's syndrome; Recurrent "Cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1:1013-5.

- 8) Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections - an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340:692-702.
- 9) Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735-44.
- 10) Buckley RH. Disorders of the IgE system. In : Stiehm RE, editor. *Immunologic disorders in infants and children*. Philadelphia : WB Saunders Co, 1996:409-22.
- 11) Del Prete G, Tiri A, Maggi E, De Carli M, Macchia D, Parronchi P. Defective in vitro production of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha by circulating T cells from patients with the hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Clin Invest* 1989;84:1830-5.
- 12) Vercelli D, Jabara HH, Cunningham-Rundles C, Abrams JS, Lewis DB, Meyer J. Regulation of immunoglobulin E synthesis in the hyper IgE syndrome. *J Clin Invest* 1990;85:1-6.
- 13) Pasic S, Lilic D, Pejnovic N, Vojvodic D, Simic R, Abinum M. Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection in a girl with hyperimmunoglobulin E syndrome. *Acta Paediatr* 1998;87:702-4.
- 14) Borges WG, Augustine NH, Hill HR. Defective interleukin-12/interferon- γ pathway in patients with hyperimmunoglobulin E syndrome. *J Pediatr* 2000;136:176-80.
- 15) Gorin LI, Jeha SC, Sullivan NP, Rosenblatt HM, Shearer WT. Burkitt's lymphoma developing in a 7-year-old boy with hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:5-10.
- 16) Stiehm ER. *Immunologic disorders in infants and children*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989:320-8.
- 17) Kimata H. High-dose intravenous gammaglobulin treatment for hyperimmunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:771-4.
- 18) Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm ER. High-dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:153-8.