

## 브루톤형 무감마글로불린혈증에서 발현한 류마티스관절염 1예

박동진<sup>1</sup> · 이성지<sup>1</sup> · 김태종<sup>1</sup> · 박용욱<sup>1</sup> · 배은신<sup>2</sup> · 강은숙<sup>2</sup> · 이신석<sup>1</sup>

전남대학교 의과대학 류마티스내과학교실<sup>1</sup>, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과<sup>2</sup>

### A Case of Rheumatoid Arthritis in a Patient with Bruton-Type Agammaglobulinemia

Dong-Jin Park<sup>1</sup>, Sung-Ji Lee<sup>1</sup>, Tae-Jong Kim<sup>1</sup>,  
Yong-Wook Park<sup>1</sup>, Eunsin Bae<sup>2</sup>, Eun-Suk Kang<sup>2</sup>, Shin-Seok Lee<sup>1</sup>

Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School<sup>1</sup>, Gwangju,  
Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine<sup>2</sup>, Seoul, Korea

Bruton-type agammaglobulinemia is primary hypogammaglobulinemia followed by severe recurrent infection, including bacterial otitis media, bronchitis, pneumonia, and meningitis. Septic arthritis is a main musculoskeletal disorder that can occur in association with Bruton-type agammaglobulinemia. But the development of rheumatoid arthritis (RA) is rarely reported in a patient with hypogammaglobulinemia. Here, we describe a case of 34-year-old male with Bruton-type agammaglobulinemia, who presented with multiple symmetric polyarthritis. He was diagnosed as

having a RA according to ACR criteria. His symptoms of polyarthritis had been improved after the introduction of medications including DMARDs (disease modifying anti-rheumatic drugs). Our case suggests that RA can be developed in the setting of agammaglobulinemia, and even in this situation, anti-rheumatic agents were effective to control arthritis without complication such as severe infection.

**Key Words.** Bruton-type agammaglobulinemia, Rheumatoid arthritis, Anti-rheumatic agents

## 서 론

일차성 저감마글로불린혈증은 B 세포에서 항체의 생성 또는 분비 장애로 인하여 발생하는 질환으로, 많은 경우 유전 질환으로 나타나며, 대부분은 소아에서 진단되어지나 성인에서도 드물지 않게 보고되고 있다. 브루톤형 무감마글로불린혈증 또는 X-linked agammaglobulinemia는 일차성 면역 결핍증의 80%를 차지하며, 1952년 Bruton (1)에 의해 발표된 이후 현재까지 많은 증례들이 보고되어 온 질환으로 성염색체 열성으로 유전되고, IgG, IgA, IgM 항체가

모두 선천적으로 생성되지 않으며, B림프구의 X 염색체 (Xq22)에 존재하는 Bruton tyrosine kinase (BTK) 유전자의 돌연변이에 의하여 발병한다고 알려져 있다. 전세계적으로 백만명 당 약 2~8명 정도의 유병율을 보이는 질환이며 최근에는 진단에 BTK 유전자 분석이 이용되고 있다 (2,3). 국내에서는 정확한 유병율은 알려지지 않았지만, 성인에서 발생한 증례보고가 드물게 존재한다 (4,5). 류마티스 영역에서는 기존의 저감마글로불린혈증 환자에서 전신홍반 루푸스나 전신성 경화증 등이 발생하는 증례가 보고되고

<Received : July 13, 2011, Revised (1st : August 19, 2011, 2nd : September 5, 2011), Accepted : September 6, 2011>  
Corresponding to : Shin-Seok Lee, Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School, 5, Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-746, Korea. E-mail : shinseok@chonnam.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2012 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

있으며, 또한 전신홍반루푸스에서 면역 억제 치료 도중 이차적으로 저감마글로불린혈증이 발생하기도 한다 (5,6). 류마티스관절염의 경우 발생기전에서 자가항체의 존재와 최근 치료약제로 리툭시맵이 사용되는 것을 감안하면 B 세포 장애가 있는 경우는 류마티스관절염이 발생하기 힘들 것으로 사료되나 드물게 증례보고가 있다 (7).

하지만 아직까지 국내에서는 일차성 저감마글로불린혈증 환자에서 류마티스관절염이 발생한 사례는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 32세 남자 브루튼형 무감마글로불린혈증 환자에서 류마티스관절염이 발병한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 32세 남자

**주 소:** 양측 손가락, 손목 통증 및 종창

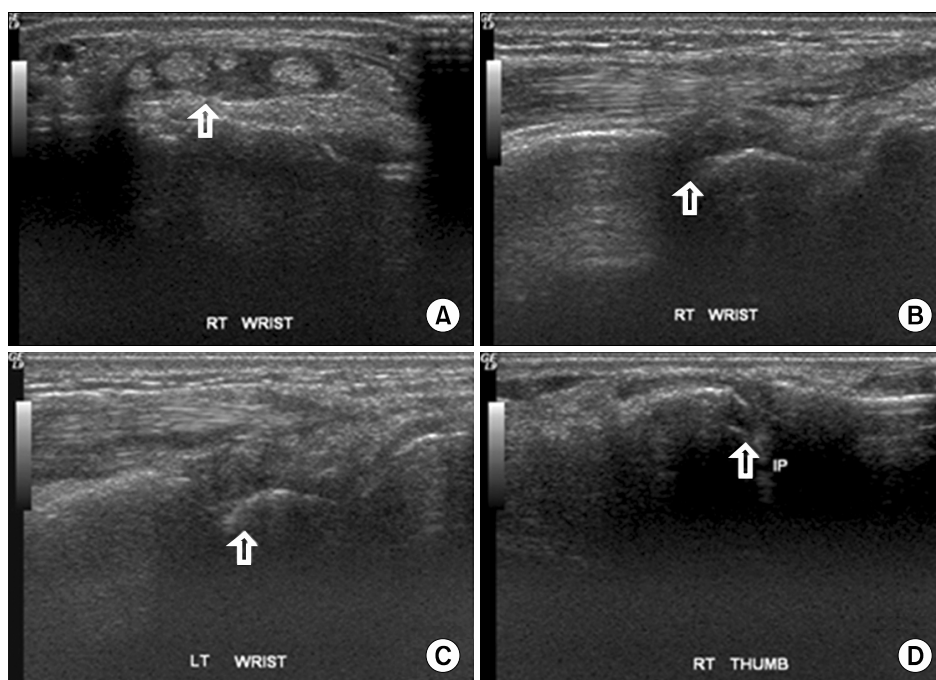
**현병력:** 내원 2년 전부터 조조강직과 함께 손목과 발등이 부었으나 치료 받지 않고 보존적인 치료만 받고 지내던 중 최근 들어 통증이 심해지는 양상을 보여 인근 병원 정형외과에 방문하였다. 검사상 특이 소견이 관찰되지 않아 진통제 투약 및 물리치료 등의 보존적 치료를 시행하였으나 호전을 보이지 않던 중 내원 4일 전부터 갑자기 양측 손가락, 손목의 통증과 종창 및 어깨 관절에 통증 발생하였고, 점차 심해지는 소견을 보여 2004년 12월에 본원 내원하였다.

**과거력, 가족력 및 사회력:** 환자는 생후 1세경부터 잦은 호흡기 감염으로 치료받아 왔고, 8세 때 뇌수막염, 11세에 골수염, 22세경부터 폐렴이 반복되는 증상이 있었다. 1993년 기침과 가래를 동반한 폐렴 증상으로 본원 호흡기 내과에 전원되었으며, 내원 시 시행한 검사상 T 세포는 정상 소견

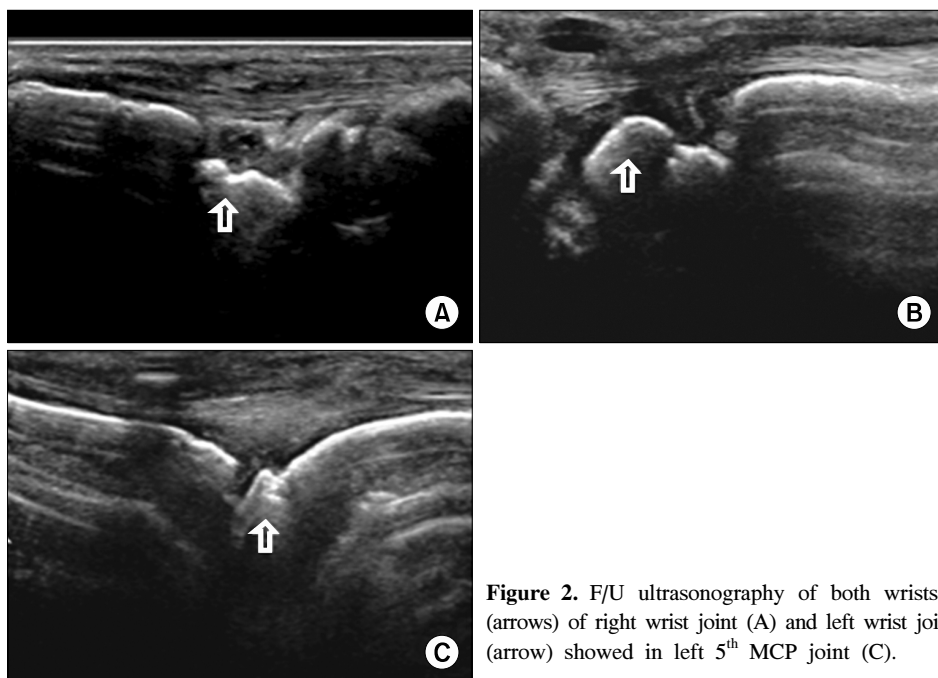
을 보이거나 B 세포는 검출되지 않았고, IgG 11.0 mg/dL, IgE 15 mg/dL이었고 IgA와 IgM은 측정되지 않았다. 위와 같은 검사 소견과 친척 중 외삼촌 두 명이 반복되는 감염 증상과 뇌막염 및 홍역으로 소아기 때 사망한 가족력이 있어, 환자는 브루튼형 무감마글로불린혈증으로 진단받았고, 이후 3~4주에 1회 정도 400 mg/kg의 용량으로 감마글로불린 주사 치료를 받고 있었다. 이전까지 류마티스질환의 과거력은 없었고, 고혈압, 당뇨, 결핵 및 외상의 병력도 없었다. 환자의 가족 중에 류마티스 질환의 병력을 가진 자는 없었고, 흡연은 하지 않았다.

**진찰 소견:** 내원 당시 혈압은 130/75 mmHg, 체온 37.2°C, 맥박수 68회/분, 그리고 호흡수 18회/분이었고, 흉부 및 복부 진찰에서 특이소견은 없었다. 상·하지 근골격계 진찰에서 양측 손목 관절과 양측 1번째부터 5번째 중수지절 관절, 우측 1번째와 4번째 수지의 근위지절 관절 및 좌측 2번째와 3번째 중수지절 관절의 압통 및 종창, 그리고 우측 발목 관절의 압통이 관찰되었다.

**검사실 소견:** 말초 혈액검사에서 백혈구 4,300/mm<sup>3</sup>, 혈색소 15.7 g/dL, 혈소판 107,000/mm<sup>3</sup>로 경한 혈소판 감소증이 관찰되었고, 적혈구침강속도와 C-반응성 단백은 각각 2 mm/hr, 0.320 mg/dL으로 정상 소견 보였다. 생화학 검사에서 신장 기능, 전해질 수치 등은 정상 소견 보였고 간기능 검사에서 AST 45 U/L, ALT 46 U/L로 약간 상승되었으나 빌리루빈이나 단백질, 알부민 수치 등은 정상 소견을 보였다. 또한 류마티스 인자, 항 CCP (cyclic citrullinated peptide) 항체, 항핵항체, 그리고 ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 검사는 모두 음성이었다. 지속적인 감마글로불린 주사 요법의 시행 중으로 IgG 585.0 mg/dL, IgA



**Figure 1.** Ultrasonography of right wrist showed tenosynovitis (arrow) of extensor digitorum tendon (A), synovial hypertrophy (arrows) of right wrist joint (B) and left wrist joint (C), and joint effusion and synovial hypertrophy (arrow) of IP joint of right thumb (D).



**Figure 2.** F/U ultrasonography of both wrists still showed synovial hypertrophy (arrows) of right wrist joint (A) and left wrist joint (B), and also synovial hypertrophy (arrow) showed in left 5<sup>th</sup> MCP joint (C).

22.10 mg/dL, IgM 16.80 mg/dL로 측정되었다.

**방사선 소견:** 수부 X-ray 촬영에서 전반적인 골 감소 소견이 관찰되었으나 골미란이나 관절주위 골감소 소견 등은 없어 전형적인 류마티스관절염의 소견으로 보이지 않아 추가적으로 관절 초음파를 시행하였다. 관절 초음파에서 양측 손목 관절과 수근 관절의 활막 비후 소견과 양측의 일부 수근중수관절에도 활막 비후와 관절 삼출액 증가 소견 보였고, 우측 1번째 근위지절 관절은 약간의 활막 비후 소견이 관찰되었다. 좌측 3, 4번째 근위지절 관절에도 활막 비후 소견이 관찰되어 이는 비교적 류마티스관절염에 합당한 소견이었다(그림 1).

**치료 및 경과:** 환자는 30년 전 임상 양상과 면역글로불린 수치로 브루튼형 무감마글로불린혈증으로 진단 받았으나, 최근 BTK 유전자 검사를 시행한 결과 c.939C>T (r.939\_975del)의 변화가 발견되었고, 유세포 검사상 CD19+ B 세포가 관찰되지 않았으며 단구에서 BTK 단백질 발현되지 않는 것을 확인하였다. 환자는 당시 1987년 개정된 류마티스관절염의 진단 기준 (8)의 1시간 이상의 조조강직, 수지 관절의 침범, 대칭적 관절염, 3관절 이상의 관절염으로 4가지 기준을 만족하여 류마티스관절염으로 진단하였다. 수부 X-ray 상 전형적인 소견은 보이지 않아 관절 초음파를 시행하였고 여기에서 수부 관절의 활막 증식 소견과 관절 삼출액의 활막염 소견이 관찰되어 혈청 음성 류마티스관절염의 초기 소견으로 판단하였다. 또한 당시의 소견은 추후 개정된 2010년 미국류마티스학회의 진단 기준 (9) 가운데 소관절을 포함한 10개 이상의 관절 침범, 2년 이상의 증상 기간으로 2010년 기준에도 부합되는 소견을 보였다. 환자는 무감마글로불린혈증임을 감안하여 비스테로이드성 항염

제(NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs)인 meloxicam 15 mg/day와 prednisolone 7.5 mg/day로 치료를 시작하였다. 이와 동시에 면역 결핍증 환자에서 동반할 수 있는 관절통을 감별하기 위해 우선 3개월 동안 감마글로불린을 500 mg/kg로 증량하여 사용하였으나, 관절의 압통과 종창이 악화 되는 소견을 보여 methotrexate 10 mg/week, hydroxychloroquine 400 mg/day를 추가하였다. 이러한 항류마티스 약제들을 3개월 이상 추가 사용하였으나, 여전히 관절 증상이 남아 있어 sulfasalazine 1 g/day를 추가하였고, 이후 환자의 관절 증상이 점차 호전되어 외래에서 6개월 간 증상 악화 없이 경과 관찰 하던 중, 우측 손목 관절의 종창과 통증 악화되어 hydroxychloroquine, sulfasalazine을 중단하고, leflunomide 10 mg/day를 추가하였다. 이후 환자의 관절 증상은 다시 호전되어 methotrexate와 leflunomide로 치료를 유지하였다.

환자는 류마티스관절염 치료를 위한 항류마티스 약제의 투여와 함께 감마글로불린 치료도 지속적으로 시행하였으며, 추적 관찰 기간 동안 간헐적으로 부비동염, 인후염 등의 감염 증상이 보일 경우에는 증상의 경중에 따라서 methotrexate와 leflunomide와 같은 면역 억제 약물을 일시적으로 중단하면서 ceftriaxone, cefpodoxime 등과 같은 3세대 세팔로스포린 계열 항생제나 moxifloxacin, gemifloxacin과 같은 퀴놀론 계열 항생제를 사용하여 경험적 항생제 치료를 시행하였고 비교적 이에 잘 반응하였다. 이후 감염 증상이 호전되면 관절 증상을 조절하기 위하여 methotrexate와 leflunomide로 치료를 다시 시작하는 과정을 반복하였다. 현재 6년 이상 외래에서 추적 관찰 중이며 최근 추적 관찰한 수부 X-ray에서 새로운 골미란은 관찰되지 않았다.

관절초음파 소견에는 이전에 관찰된 활막 증식 소견이 지속적으로 관찰되었으나 골미란 등의 소견은 저명하지 않았다(그림 2).

## 고 찰

저감마글로불린혈증 등의 면역 결핍증 환자에서 관절 증상이 발병하는 예는 드물지 않게 보여진다. 질환의 특성상 감염에 취약하여 패혈성 관절염 등으로 발현될 수 있지만, 류마티스관절염과 유사한 임상적 상황을 나타내기도 하며, 보고에 의하면 이러한 근골격계 침범은 5~40% 정도로 다양하게 보고된다 (10). 저감마글로불린혈증에서 발생한 관절염은 패혈성 관절염이 아닌 경우, 주로 비미란성이며 손목, 발목, 무릎과 손가락 관절을 침범한다고 알려져 있으며, 소수 관절을 침범하기도 하지만 여러 관절을 침범하기도 한다 (11). 또한 주로 남자와 소아에서 잘 발생한다고 하며, 면역글로불린 수치가 낮은 경우에 잘 발생한다고 알려져 있다. 하지만 전형적인 류마티스관절염과는 달리 저감마글로불린혈증이 동반된 경우에는 비교적 경한 양상을 나타내며, 감마글로불린 주사 요법에 잘 반응하며 류마티스관절염의 관절 외 증상은 잘 발현하지 않는다 (10,11).

저감마글로불린혈증에 합병된 류마티스관절염은 그 동안 간간히 보고되어 왔지만 본 증례와 같이 브루튼형 무감마글로불린혈증 환자에서 발생한 류마티스관절염은 2004년 처음으로 외국에서 보고되었으나 (12), 아직까지 국내에서는 브루튼형 무감마글로불린혈증을 포함한 일차성 저감마글로불린혈증 환자에서 류마티스관절염이 발생한 사례는 보고된 바 없다. 본 환자는 1994년에 김 등 (4)이 역시 국내에서 처음으로 성인에서 진단된 브루튼형 무감마글로불린혈증으로 진단하여 증례 보고한 적이 있는 자로 류마티스관절염을 진단하기 전까지 3~4주에 1회정도 감마글로불린을 300~400 mg/kg으로 치료받고 있었으며 알려진 지침대로 혈청 IgG을 400~500 mg/dL 이상 유지하였던 환자이다.

일반적으로 저감마글로불린혈증에 발현한 류마티스관절염은 아직까지 그 기전이 확실히 밝혀진 것은 아니지만 전형적인 류마티스관절염과는 다른 기전으로 이해된다. 전형적인 류마티스관절염의 경우 B 세포가 국소적인 면역글로불린 생산과 함께 항글로불린 항체의 생산으로 전형적인 보체 반응(classic complement pathway)을 활성화시키는 것으로 알려져 있다. 하지만 저감마글로불린혈증에 발현한 류마티스관절염에서는 대체 보체 경로(alternative complement pathway)가 중요한 역할을 담당한다고 Munthe 등 (7)은 보고한 바 있으며, 다른 연구에서는 전형적인 류마티스관절염에서는 활막 조직에 CD4+ T 세포의 침윤이 증가하며 suppressor T 세포의 활성이 감소한다고 보고하였으나 (13), 저감마글로불린혈증에서 발현한 환자의 활막 조직에서는 CD8+ T 세포의 증가와 suppressor T 세포의 활성이 증가함을 보여주었다 (12,14). 결론적으로 Cooper 등

(15)은 저감마글로불린혈증 환자에서는 B세포의 장애와 면역글로불린의 결핍이 T 세포 활성을 억제하는 역할의 감소를 초래하여, 이 증가된 T 세포의 활성이 관절염의 발병에 중요한 역할을 한다고 설명하였다.

저감마글로불린혈증이 동반된 류마티스관절염은 치료함에 있어 일반적인 류마티스관절염을 치료할 때와 달리 고려해야 할 점이 많다. 알려진 대로 금 제제나 sulfasalazine, D-penicillamine, azathioprine 등의 항류마티스 약물은 이차적으로 면역글로불린의 저하를 초래할 수 있어 면역글로불린이 저하된 류마티스관절염에서는 주의를 요하며 (5), 항류마티스 약물 중에서 methotrexate나 leflunomide는 감염에 대한 위험성을 증가시킬 수 있어 면역 결핍 환자에서는 사용에 신중을 기하여 한다. 그러므로 감마글로불린의 적절한 사용과 함께 NSAIDs, 항말라리아 제제 등을 먼저 사용하여 치료하는 것이 좋을 것으로 생각되어 진다. 하지만 본 환자는 정기적인 감마글로불린 치료로 적절한 혈중 면역글로불린 농도를 유지하고 있던 상태에서 발생하였고, NSAIDs 치료에 반응을 보이지 않아서 methotrexate, sulfasalazine, leflunomide 등의 항류마티스 약제를 반응에 따라서 추가로 도입하였고, 이후 이러한 항류마티스 약물에 의하여 관절염 증상이 호전되었으며, 감염 등의 부작용이 발생 시에는 약물의 종류와 용량을 조절하였다.

결론적으로 저감마글로불린혈증 환자에서도 류마티스관절염이 동반될 수 있으며, NSAIDs나 감마글로불린 치료 후에도 호전되지 않는 경우 항류마티스 약물을 적극적으로 고려해 볼 수 있을 것이다.

## 요 약

브루튼형 무감마글로불린혈증 또는 X-linked agammaglobulinemia는 일차성 면역결핍증의 80%를 차지하며, 소아기의 재발성의 감염 증상이 특징이지만, 드물지 않게 관절 증상이 발병한다. 저자들은 기존에 브루튼형 무감마글로불린혈증으로 진단 후 치료 중이었던 환자에서 양측의 대칭성의 손과 손목 관절의 통증과 종창을 주소로 류마티스관절염을 진단하였고 항류마티스 약물로 치료한 증례를 국내에서 처음으로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 1952;9:722-8.
2. Conley ME. Molecular approaches to analysis of X-linked immunodeficiencies. *Annu Rev Immunol* 1992;10:215-38.
3. Väliäho J, Smith CI, Vihinen M. BTKbase: the mutation database for X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mutat* 2006;27:1209-17.
4. Kim YC, Choi I, Lee M, Goh YI, Jung II, Park KO, et al. A Case of Bruton's Agammaglobulinemia. *Korean J Intern Med* 1994;47:721-6.
5. Lee AH, Levinson AI, Schumacher HR Jr. Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease. *Semin Arthritis*

- Rheum 1993;22:252-64.
6. Swaak AJ, van den Brink HG. Common variable immunodeficiency in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:242-6.
  7. Munthe E, Hoyeraal HM, Froland SS, Mellbye OJ, Kåss E, Natvig JB. Evidence for complement activation by the alternate pathway in the arthritis of hypogammaglobulinemic patients. *Rheumatology* 1975;6:43-51.
  8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
  9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
  10. Sany J, Jorgensen CH, Anaya JM, Didry C, Andary M, Serre I, et al. Arthritis associated with primary agammaglobulinemia: new clues to its immunopathology. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:65-9.
  11. Hansel TT, Haeney MR, Thompson RA. Primary hypogammaglobulinaemia and arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:174-5.
  12. Verbruggen G, De Backer S, Deforce D, Demetter P, Cuvelier C, Veys E, et al. X linked agammaglobulinaemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1075-8.
  13. Pipitone N, Jolliffe VA, Cauli A, Scott DG, Pitzalis C. Do B cells influence disease progression in chronic synovitis? Lessons from primary hypogammaglobulinaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1280-5.
  14. Chattopadhyay C, Chattopadhyay H, Natvig JB, Michaelson TE, Mellbye OJ. Lack of suppressor cell activity in rheumatoid synovial lymphocytes. *Scand J Immunol* 1979;10:309-16.
  15. Cooper MD, Keightley RG, Webb SR. T- and B-cell interactions in autoimmune syndromes. *Ann N Y Acad Sci* 1975;256:105-16.