

비장절제를 시행한 Wiskott-Aldrich 증후군 1례

계명대학교 의과대학 소아과학교실

임상인 · 박근수 · 김명성 · 이상락 · 김홍식 · 강진무

A Case of Wiskott-Aldrich Syndrome Treated with Splenectomy

Sang In Lim, M.D., Geun Soo Park, M.D., Myung Sung Kim, M.D.

Sang Lak Lee, M.D., Heung Sik Kim, M.D. and Chin Moo Kang, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University College of Medicine, Taegu, Korea

The Wiskott-Aldrich syndrome is a rare X-linked recessive disease characterized by thrombocytopenia, eczema and a marked vulnerability to recurrent infection. Patients with Wiskott-Aldrich syndrome have a poor antibody response to polysaccharide antigens, low levels of IgM and high levels of IgA and IgE in serum. Hemorrhages and infections are the main causes of infant mortality, whereas lymphoreticular malignancies are the main cause of death among adolescents. Although bone marrow transplantation of compatible bone marrow has been successful in some patients, suitable donors are not always available. Splenectomy produces a rapid and sustained rise in the platelet count, decreasing the risk of a major hemorrhage, but increasing the risk of overwhelming sepsis. Lifelong prophylaxis against fulminant infection is needed after splenectomy.

We experienced a 10 year old boy with thrombocytopenia, eczema and a history of recurrent infection and immunodeficiency consistent with the Wiskott-Aldrich syndrome. The patient underwent splenectomy at 6 years of age because of recurrent hemorrhage. Postoperatively, his platelet count rose promptly and he had no further bleeding episodes.

Key Words: Wiskott-Aldrich syndrome, Splenectomy

서 론

Wiskott-Aldrich 증후군은 혈소판 감소증, 반복되는 감염, 만성 습진을 임상적 특징으로 하는 성염색

김명성; 700-310, 대구광역시 중구 동산동 194

계명대학교 동산의료원 소아과

Tel: (053)250-7526, Fax: (053)250-7783

체 열성의 면역결핍 질환으로^{1~6)}, 발생 빈도는 100 만명당 4명이라고 하며⁷⁾, 국내에서는 소아에서 김동언 등⁸⁾에 의해 1례가 보고되어 있다. 주요 검사소견으로는 혈소판 감소증 및 혈소판 크기의 감소, 혈중 IgA와 IgE 치의 증가와 IgM 치의 감소 그리고 다당류 항원에 대한 항체 형성의 결함을 보이며 대개 영아기에는 출혈과 감염으로 사망하고 청년기에는 림프세포증의 종양으로 사망하게 된다⁹⁾. 근치료법으

로 골수이식이 유용하나 항상 적합한 공여자를 찾을 수가 없다는 문제가 있으며^{10,11)}, 비장절제술은 시행한 후 패혈증 등 중증 감염의 위험이 있으나 예방적 항생제의 투여로 세균감염의 위험을 줄이면서 혈소판 감소증을 교정할 수 있다고 한다¹²⁾.

저자들은 출생 3개월때부터 심한 혈소판 감소증을 보였고 이후 자주 출혈 경향을 보였으나 치료에 잘 반응하지 않아 6세에 비장적출술을 시행하였던 10세 남아에서 재발되는 감염, 만성 아토피양 습진, 면역결핍이 동반되어 Wiskott-Aldrich 증후군으로 진단된 1례를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 박○○, 10세 남아

가족력: 특이 사항 없음

과거력 및 현병력: 재태기간 40주, 체중 3,200g으로 정상분만 하였고, 생후 3개월에 전신에 발생한 출혈반, 패혈증, 폐렴으로 입원하였으며 혈소판 수는 $24,000/\mu\text{L}$ 이었으나 골수검사상 특이한 소견은 없었다. 환아는 항생제와 혈소판 성분수혈로 증상 호전되어 퇴원하였다. 5세때 많은 양의 비출혈과 폐렴 증세로 다시 입원하였고 혈소판 수는 $4,000/\mu\text{L}$ 이었다. 골수검사에서 거핵세포의 수나 모양에는 이상 소견이 없었다. 스테로이드와 감마글로불린을 사용하였으나 혈소판 감소증은 호전되지 않았다. 외래 추적 진료중 6세때 아토피양의 습진이 얼굴에 생겼으며 이후 자주 재발하였고 병소가 전신으로 확장되었다. 혈소판 감소증으로 인한 비출혈로 다시 입원하였으며 이때 비장절제술을 시행하였다. 비장절 제 직후 혈소판은 $238,000/\mu\text{L}$ 으로 상승하였으며, 이후 $80,000/\mu\text{L}$ 에서 $240,000/\mu\text{L}$ 사이를 유지하였다. 이후 환아는 폐렴, 중이염, 헤르페스성 구내염, 아토피성 피부염이 반복되어 6차례 더 입원하였다. 9세때 다시 심한 기침과 열 그리고 헤르페스 감염으로 입원하여 검사를 시행하였다.

이학적 소견: 9세때 입원시 환아의 전신상태는 비교적 양호하였고 폐 청진상 수포음이 양쪽 폐영



Fig. 1. Herpes simplex viral infection: Grouped vesicular eruptions are seen on the cheek.

역에서 들렸으며, 왼쪽 뺨에 궤양과 가피를 동반한 소수포가 있었고(Fig. 1), 복부에 비장절제술후의 수술상처가 있었다.

검사소견: 입원시 말초혈액 검사상 혈색소는 11.8g/dL , 백혈구 $25,000/\mu\text{L}$ (중성구 64%, 림프구 29%, 단구 3%, 호산구 2%, 호염구 2%)이었으며 혈소판은 $249,000/\mu\text{L}$ 이었고 ESR은 50mm/hr 이었다(Table 1). 전해질검사 및 뇨 검사는 정상이었고, 균 배양 검사는 혈액, 뇨, 대변에서 모두 음성이었다. 반복검사한 혈청 면역글로불린치는 IgA는 330mg/dL , 454mg/dL 로 정상이었고, IgE는 $1,565\text{mg/dL}$, $1,067\text{mg/dL}$ 로 증가되어 있었으며 IgM은 33mg/dL , 42mg/dL 로 감소된 소견을 보였다. Flow cytometry를 이용한 림프구 아형검사에서는 Pan T(CD3)가 43.8%로 감소되어 있었고 T₄가 23.9%, T₈는 17.8% 이었다(Table 2). 수포성 병소의 조직검사상 핵 내에 호산구성 봉입체와 다핵거대세포를 함유한 keratino- cyte를 볼 수 있어서 헤르페스 감염에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2). 결핵반응검사와 항혈소판 항체 검사는 음성이었고 antinuclear antibody와 C3, C4는 정상이

Table 1. The Serial Findings of CBC

Date (Age)	Before splenectomy		Post splenectomy	
	Feb.21, '85 (3 months)	Oct.22, '91 (7 years)	Apr.16, '93 (9 years)	Oct.10, '94 (10 years)
Hb(g/dL)	6.5	12.2	11.8	10.9
WBC(/ μ L)	16,900	12,500	25,000	9,480
PMNL(%)	31	78	64	57
Lymphocyte(%)	69	18	29	36
Monocyte(%)	-	2	3	9
Eosinophil(%)	-	2	2	4
Basophil(%)	-		2	4
Platelet(/ μ L)	24,000	17,000	249,000	132,000

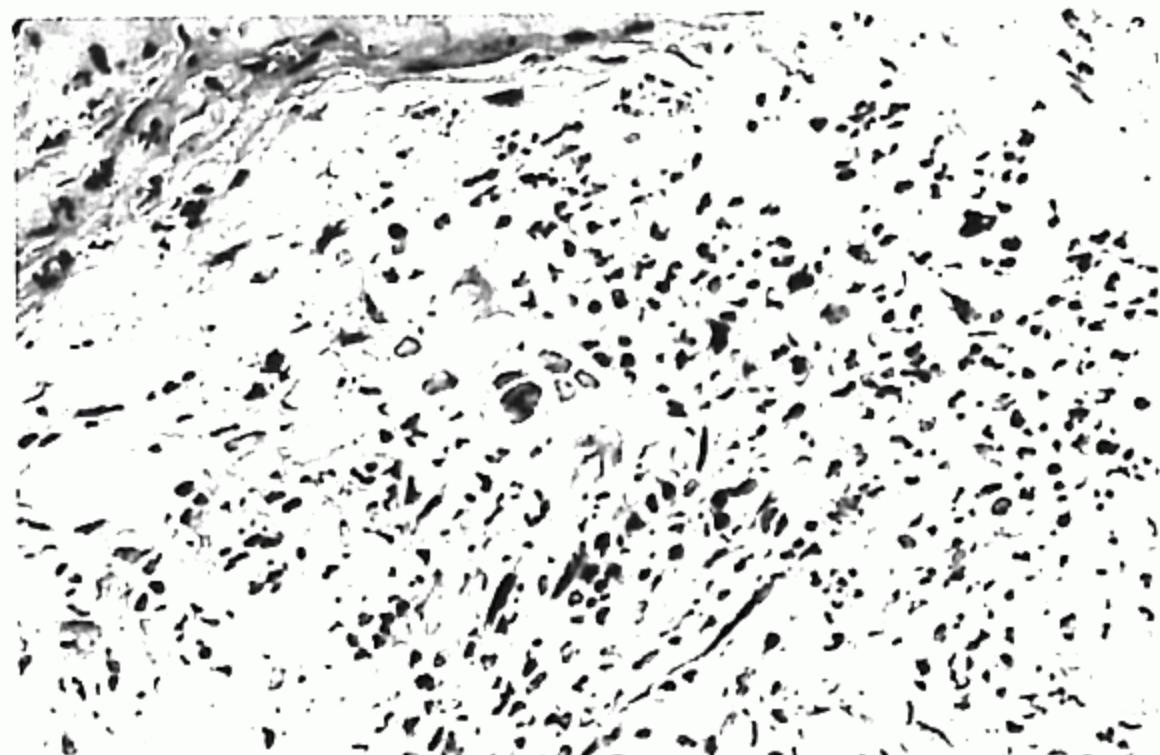


Fig. 2. Skin biopsy of the patient's cheek shows the histologic finding of herpetic lesion. A few keratinocytes show intranuclear eosinophilic inclusions and multinucleated giants cell(H&E, $\times 200$).

Table 2. The Findings of Immunologic Tests

Date	Nov.28, '91	Apr.16, '93	Oct.5, '94
(Age)	(7 years)	(9 years)	(10 years)
IgG(mg/dL)	1,280	1,110	1,400
IgA(mg/dL)	330	454	435
IgM(mg/dL)	33	42	75
IgE(mg/dL)	1,565	1,067	723
Pan B(CD 19)(%)	14.78	10.6	
Pan T(CD 3)(%)	47.34	43.8	
T ₄ (CD 4)(%)	21.51	23.9	
T ₈ (CD 8)(%)	25.77	17.8	
T ₄ /T ₈	0.83	1.34	

었으며 염색체 검사도 정상이었다.

치료 및 경과: 현재 환자는 예방적 항생제를 장기간 사용중이며, 비장절제술후 혈소판 감소증은 교정되었으나 만성 아토피양 습진은 변화가 없으며 세균 감염이 반복되고 있다.

고 칠

Wiskott-Aldrich 증후군의 특징적인 임상증상인 출혈은 영유아기에서부터 나타날 수 있는데, 말초혈액의 혈소판의 수와 크기의 감소에 의한 것으로 골수검사상 거핵구의 수와 형태는 이상소견을 보이지 않으며¹³, 혈소판의 유착(adhesion)에 중요한 역할을 하는 glycoprotein Ib에 이상이 있다는 보고가 있다¹⁴. Wiskott-Aldrich 증후군 환아들은 Herpes simplex, chickenpox 등의 바이러스 감염^{15,16}과 pneumococcus, H. influenzae, Neisseria meningitidis 등과 같은 다당류 피막을 가지고 있는 균들로 인한 만성 부비동염, 중이염 및 상기도 감염이 혼하게 동반되며 이는 대식세포에 의한 다당류 가공에 대한 결함 때문에 다당류 항원에 대한 항체 생성 능력이 감소하기 때문이라고 한다¹⁷. 만성 습진 피부병변도 뺨에서 시작하여 점차 전신으로 퍼지는 특징을 가지고 있으며 나이가 들수록 치료에 잘 반응하지 않고¹⁸, 그 양상은 소아의 아토피성 피부염과 유사하다고 한다¹⁹.

Wiskott-Aldrich 증후군의 면역 결함에 대한 기전

은 확실치 않으며 세포성 면역과 체액성 면역결합이 다양한 형태로 나타나는 것으로 추정하고 있다. 피부 자연 과민반응이 떨어져 있어 정상인에서 흔히 양성으로 나타나는 diphtheria, tetanus, Candida albicans 등의 항원에 대하여 음성으로 나오며 동종 피부 이식에 대한 거부반응이 잘 일어나지 않는 등 세포성 면역 결합이 있으며, 순환혈액중의 총 면역 글로불린치는 대부분 정상 수준을 나타내지만 각각의 면역글로불린중 IgM은 감소되고, IgA, IgE는 보통 증가되어 있는 경우가 많아 체액성 면역결합도 나타낸다. 이중 가장 특징적인 것이 IgM의 감소로서 Wiskott-Aldrich 증후군 환자의 혈액중에는 IgM 항체인 동종 적혈구 응집소가 감소되어 있다. 최근의 연구에 의하면 다당류에 대한 수용체로 생각되는 림프구의 세포막 당단백인 sialophorin이 결핍되어 있다고 한다. Sialophorin은 T 세포 증식에 관여하고 이들 T 세포는 B 세포에 정보를 전달하여 다당류에 대한 항체를 생성시키므로 이 sialophorin의 결핍이 다당류 항원에 대한 항체 형성 결핍의 주된 원인으로 생각되고 있다²⁰⁾. 이와 같은 면역 결합은 나아가 들수록 중해져 초기에는 정상이던 림프구의 수가 점차 감소된다. 림프구의 두 아형인 B와 T 세포 모두에서 감소를 보이는데, 특히 T 세포의 감소가 두드러져 세포성 면역의 결합이 심해진다. 또한 T₄/T₈ 비의 역전도 보고되고 있으나¹⁷⁾, 이것이 Wiskott-Aldrich 증후군의 특징적인 소견은 아닌 것으로 알려져 있다. 이외에 호산구 증가증과 저염색 소성 빈혈도 자주 볼 수 있으며²¹⁾, 유년성 류마토이드 관절염, Coombs 검사 양성 용혈성 빈혈과 같은 자가면역질환이 흔히 동반된다.

Wiskott-Aldrich 증후군의 진단은 반복되는 감염, 만성 아토피양 습진, 출혈의 3 주증의 특징적인 임상증상과 체액성 또는 세포성 면역 결합 소견과 가족력 등으로 이루어지게 된다. 최근에는 분자 생물학적 방법을 이용하여 성염색체의 phosphoglycerate kinase 유전자와 연관된 성염색체 불활성화 양상의 특이결합을 확인해 잠복상태를 검출해 내는 방법 등이 보고되었다²²⁾. 본 증례에서도 영아기에 시작된 출혈, 만성 아토피양 습진, 반복되는 세균과 헤르페

스 감염 등의 특징적인 증상과 혈소판 수의 감소, IgM 치의 저하, T 세포의 감소, 피부 자연면역 반응의 결합과 같은 검사소견들을 보여 Wiskott-Aldrich 증후군에 합당하였으나 가족력에 있어서는 특이소견을 발견하지 못하였다.

심한 출혈은 Wiskott-Aldrich 증후군 환아들의 중요한 사망원인이다. 이 환아들은 폐, 위장관, 코, 뇌 등의 여러 곳에서 출혈의 위험이 있으며 뇌출혈의 경우 가장 위험하다. 혈소판 감소증으로 인한 출혈을 교정하기 위하여 혈소판 수혈, 스테로이드 등의 요법을 시행하였으며 비장절제술을 시행하기도 하였다. 비장절제술은 시행한 후 치명적인 세균감염이 현저히 증가하는 문제점이 있었으나^{23,24)}, 비장절제술후 환아나 환아 가족에게서 감염이 의심될 때 초기에 적절한 항생제를 투여하거나 혹은 예방적 항생제 요법을 시행하므로써 세균감염을 현저하게 줄일 수 있다. 비장절제술후 중요한 세균 감염의 원인은 폐렴구균, 인플레인자균으로 Wiskott-Aldrich 증후군 환아에서 보이는 면역결핍은 다당류 항원에 대한 항체를 생산하는 능력의 장애이므로 폐렴구균이나 인플레인자균에 대한 능동면역으로는 예방의 효과를 기대할 수 없다. 비장절제술후 혈소판의 수와 모양은 정상으로 교정되나 면역결핍과 습진은 교정되지 않는다²⁵⁾. 본 증례에서도 비장절제술후 혈소판은 현저하게 증가되었으며 출혈을 줄일 수가 있었다. 약물 알레르기나 항생제에 내성을 가진 세균의 증가로 인해 예방적인 항생제의 선택이 어려운 문제점은 있으나 출혈성 경향이 있는 환아에게 비장절제술을 시행하여 혈소판 감소증을 교정하므로써 환아의 사망률을 줄일 수가 있을 것으로 생각한다. 주기적인 면역글로불린의 투여로 체액성 면역을 개선시킬 수 있고²⁶⁾, 정상적인 세포성 면역능력을 가진 사람의 T 세포로부터 추출해낸 전역인자(transfer factor)를 질병 초기에 투여하여 세포성 면역능력을 갖게 함으로써 피부 자연 면역반응, 피부 습진 및 감염의 빈도를 개선시킬 수 있음을 보고하였다²⁷⁾. 적합한 공여자가 있는 경우에는 골수이식을 시행하는 것이 최선의 치료이며 골수이식을 시행했던 환아 상당수에서 혈소판 감소증과 습진 그

리고 면역결핍이 개선된다고 하였다^{28~30)}.

Wiskott-Aldrich 증후군은 림프종이 생길 가능성이 정상인에 비해 100배 정도 높으며³¹⁾, 대부분의 환아들이 심한 출혈과 패혈증, 혹은 림프세망계 종양으로 10세 이전에 사망하게 된다.

요 약

저자들은 영아기부터 출혈 증상을 나타내고 혈소판 감소증, 만성 아토피양 피부염과 빈번한 세균 감염을 동반한 10세 남아에서 비장절제술을 시행하고 혈소판 감소증 및 출혈 경향의 호전을 보인 Wiskott-Aldrich 증후군 1례를 경험하였다. 환아의 IgM은 감소되어 있었고 IgE는 증가되어 있었으며 Pan T 세포는 감소되어 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Blaese RM, Strober W, Brown RS, Waldmann TA: *The Wiskott-Aldrich syndrome: A disorder with a possible defect in antigen processing or recognition.* Lancet 1:1056-1060, 1968
- 2) Cooper MD, Chase HP, Lowman JT, Krivit W, Good RA: *Wiskott-Aldrich syndrome: An immunologic deficiency disease involving the afferent limb of immunity.* Am J Med 44:499-506, 1968
- 3) Kildeberg P: *The Aldrich syndrome: Report of a case and discussion of pathogenesis.* Pediatrics 27:362-369, 1961
- 4) Berglund G, Finnstrom O, Johansson SG, Moller KL: *Wiskott-Aldrich syndrome: A study of 6 cases with determination of the immunoglobulins A, D, G, M and ND.* Acta Paediatr Scand 57:89-96, 1968
- 5) Aldrich RA, Steinberg AG, Campbell DC: *Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea.* Pediatrics 13:133-139, 1954
- 6) Root AW, Speicher CE: *The triad of thrombocytopenia, eczema, and recurrent infections (Wiskott-Aldrich syndrome) associated with milk antibodies, giant-cell pneumonia, and cytomegalic inclusion disease.* Pediatrics 31:444-454, 1963
- 7) Srivastava RN: *Wiskott-Aldrich syndrome.* Arch Dis Child 42:604-611, 1967
- 8) 김동언, 한승훈, 강진한, 이준성: *Wiskott-Aldrich 증후군 1례.* 소아과 36:439-446, 1993
- 9) Meuwissen H, Bortin M, Bach F: *Long-term survival after bone marrow transplantation: A 15-year follow-up report of a patient with Wiskott-Aldrich syndrome.* J Pediatr 105:365-369, 1984
- 10) Parkman R, Rappeport J, Geha R: *Complete correction of the Wiskott-Aldrich syndrome by allogenic bone marrow transplantation.* N Engl J Med 298:921-927, 1978
- 11) Beard LJ, Toogood IRG, Pearson CC, Ferrante A: *Early bone marrow transplantation in an infant with Wiskott-Aldrich syndrome.* Pediatr Hematol Oncol 13:310-314, 1991
- 12) Corash L, Shafer B, Blaese RM: *Platelet-associated immunoglobulin, platelet size, and the effect of splenectomy in the Wiskott-Aldrich syndrome.* Blood 65:1439-1443, 1985
- 13) Ochs HD, Slichter SJ, Harker LA, Von Behrens WE, Clark RA, Wedgewood RJ: *The Wiskott-Aldrich syndrome: Studies of lymphocytes, granulocytes and platelets.* Blood 55:243-252, 1980
- 14) Parkman R, Remold-O'Donnell E, Kenney D: *Surface protein abnormalities in lymphocytes and platelets from patients with Wiskott-Aldrich syndrome.* Lancet 2:1387-1389, 1981
- 15) St Geme JW Jr, Price JT, Bruke BA, Good RA, Krivit W: *Impaired cellular resistance to herpes simplex virus in Wiskott-Aldrich syndrome.* N Engl J Med 273:229-234, 1965
- 16) Wade NA, Lepow ML, Veazey J, Meuwissen HJ: *Progressive varicella in three patients with Wiskott-Aldrich syndrome: Treatment with adenine arabinoside.* J Pediatr 105:365-369, 1984

- binoside. *Pediatrics* 75:672-675, 1985
- 17) Dubiel A, Szczerbinski T, Kurtyka Z: *Wiskott-Aldrich syndrome: A case report.* *Clin Pediatr* 29: 434-437, 1990
- 18) Kelley VC: *Practice of Pediatrics.* 5th ed. Philadelphia, Harper and Row, 1984, pp9-12
- 19) Stuart JH: *Eczema in primary immune-deficiencies. Clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the WAS.* *Acta Derm Venereol (Suppl)* 114:125-128, 1985
- 20) Mentzer SJ, Remold-O'Donnell E, Crimmins MA, Bierer BE, Rosen FS, Burakoff SJ: *Sialophorin, a surface sialoglycoprotein defective in the Wiskott-Aldrich syndrome, is involved in human T lymphocyte proliferation.* *J Exp Med* 165:1383-1392, 1987
- 21) Miller DR: *Blood diseases of infancy and childhood.* In Baehner RL, McMillan CW. 5th ed. St. Louis, CV Mosby, 1984, pp600-601
- 22) Eric RF, Donald BK, Winkelstein JA, Bogelstein B, Blaese RM: *Carrier detection in the Wiskott-Aldrich syndrome.* *Blood* 72:1735-1739, 1988
- 23) Weiden PL, Blaese RM: *Hereditary thrombocytopenia: relation to Wiskott-Aldrich syndrome with special reference to splenectomy: report of a family and review of the literature.* *J Pediatr* 80: 226-234, 1972
- 24) Miller DR: *Blood diseases of infancy and childhood.* In Baehner RL, Miller LP. 7th ed. St. Louis, CV Mosby, 1995, pp642-643
- 25) Lum L, Tubergen D, Corash L, Bleasie RM: *Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the Wiskott-Aldrich syndrome.* *N Engl J Med* 302:892-896, 1980
- 26) Wodzinski MA, Lilleyman JS: *High dose immunoglobulin therapy of Wiskott-Aldrich syndrome.* *Pediatr Hematol Oncol* 4:345-348, 1987
- 27) Spitler LE, Levin AS, Sites DP, Fundenberg HH, Pirofsky B, August CS, Stiehm ER, Hitzig WH, Gatti RA: *The Wiskott-Aldrich syndrome results of transfer factor therapy.* *J Clin Invest* 51:3216, 1972
- 28) Good RE: *Bone marrow transplantation symposium: Bone marrow transplantation for immunodeficiency diseases.* *Am J Med Sci* 294:68-74, 1987
- 29) Kapoor N, Kirkpatrick D, Blaese RM, Oleske J, Hilgartner MH, Chaganti RS, Good RA, O'Reilly RJ: *Reconstruction of normal megakaryocytopoiesis and immunologic functions in Wiskott-Aldrich syndrome by marrow transplantation following myeloablation and immunosuppression with busulfan and cyclophosphamide.* *Blood* 57:692-696, 1981
- 30) Rumelhart SL, Trigg ME, Horowitz SD, Hong R: *Monoclonal antibody T-cell-depleted HLA-haploid-identical bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome.* *Blood* 35:1031-1035, 1990
- 31) Bensel RW, Stadlan EM, Kravit W: *The development of malignancy in the course of the Aldrich syndrome.* *J Pediatr* 68:761-767, 1964