

# Leukocyte adhesion deficiency type I 환자의 치험례

윤은영 · 이난영 · 이상호

조선대학교 치과대학 소아치과학교실

## 국문초록

Leukocyte adhesion deficiency type I(LAD I)은 혈관 내피 세포에 백혈구가 부착하는 과정에 결함이 발생하여 혈관에서 감염부위로의 백혈구의 이주가 방해되어 발생하는 질환으로, 재발성 감염증과 백혈구 증가증을 보이는 희귀 질환이다. 피부와 점막의 피사성 감염, 장내 패혈증, 제대염, 중이염, 뇌수막염 등의 임상 증상을 보이며, 이러한 환자들의 주요한 구강 내 증상은 심각한 치주 질환과 치조골 소실, 치주낭 형성, 유치열과 영구치열의 부분적 또는 전체적 조기 상실을 보인다.

본 증례는 심한 사춘기전 치주염 소견을 보이는 LAD type I 환자로 국소적, 전신적 감염을 예방하기 위해 정기적인 치과 내원으로 치면 세균막 관리를 시행하였다.

감염 시 항생제 투여 및 세균 도말 검사를 시행하였다.

**주요어 :** Leukocyte adhesion deficiency type I, 백혈구, 치주염, 구강 위생

## I. 서 론

## II. 증례 보고

백혈구 부착 결핍 증후군(leukocyte adhesion deficiency syndrome, LAD)은 백혈구가 혈관 내피 세포에 부착시 주화성을 위해 필수적인  $\beta 2$  integrin 분자의 백혈구 세포 표면 발현 결핍에 의해 발생하는 대식작용의 드문 선천성 결핍으로<sup>1)</sup>, 1980년 Crowley 등<sup>2)</sup>에 의해 gp110이라는 중성구의 표면 단백질의 발현 감소나 부재가 원인이 밝혀졌다.

단백질의 결함 유형에 따라 LAD type I, II, III로 분류되며 전 세계적으로 type I은 300명 이상으로 집계되고, type II, III는 각각 10명 미만으로 보고되고 있다<sup>4)</sup>.

이 중 유아기 이후까지 생존 가능한 LAD type I은 피부와 점막의 피사성 감염과 장내 패혈증, 제대염, 중이염, 뇌수막염 등의 임상 증상을 보이며, 이러한 환자들의 구강 내 증상은 심각한 치주 질환과 치조골 소실, 치주낭 형성, 유치열과 영구치열의 부분적 또는 전체적 조기 상실을 보인다<sup>5)</sup>.

본 증례를 통해 조선대학교 치과대학병원 소아치과에 내원한 LAD type I 환자의 4년 간에 걸친 치료과정을 보고하고자 한다.

5세 3개월 여자 아이가 2005년 7월 입 냄새가 심하게 나며 이가 저절로 빠진다는 점을 주소로 조선대학교 치과대학병원 소아치과에 내원하였다.

의학적 병력으로 2000년 4월 출생 시 배꼽이 20일 가량 지연탈락을 보였으며 그 주변으로 농이 형성되지 않는 제대염의 소견을 보였다고 한다. 현대 중앙 병원에서 LAD type I 으로 진단되었으며, 그 후 생후 5개월부터 4년간 서울대학교 어린이 병원 혈액 종양내과에서 면역 결핍증으로 인한 전신 상태의 개선을 위해 입원 치료를 시행하였다. 현재는 가정의학과에 정기 내원하여 검진 받으면서, 감염증 발생 시 항생제를 처방받아 복용하고 있다.

구강 내 소견으로 전 치열에 걸쳐 치근이 노출되어 있고, 치면 세균막이 축적되어 있으며, 상악에는 양측 유중절치와 좌측 제 2유구치가 조기 탈락되었고, 나머지 유치들은 대부분 심각한 치조골의 파괴로 인해 치아 동요도를 보였다(Fig. 1). 파노라마 사진 상에서는 전 치열에 걸쳐 심한 수평적 골파괴 양상을 보였고, 대부분의 유치들은 부유 상태(floating state)를 보였다

교신저자 : 이 난 영

광주광역시 동구 서석동 375번지 / 조선대학교 치과대학 소아치과학교실 / 062-220-3860 / nandent@chosun.ac.kr

원고접수일: 2009년 06월 04일 / 원고최종수정일: 2009년 10월 19일 / 원고채택일: 2009년 10월 27일

다(Fig. 2). 협점막에는 궤양이 관찰되었고, 혀에는 궤양으로 인한 반흔 조직이 관찰되었다(Figs. 3, 4).

스케일러와 러버컵을 이용하여 치은 연상과 연하의 치면 세균막을 제거하고, 과산화수소수와 포타딘 소독액, 생리 식염수로 구강 내 소독 및 청결 과정을 시행하였다. 매주 4회 같은 치료를 반복하였으며, 2주 후 치면 세균막이 감소된 결과 치은 발적과 부종이 감소되었다(Fig. 5).

다수의 유치에서 치근단까지 치조골이 파괴된 이유로, 매 내원시 마다 저작시 동통을 호소하는 치아를 순차적으로 발치하였다. 결과적으로 다수 치아가 상실되었으며, 이로 인해 저작 및 심미적인 문제가 발생하였다. 그러나 특정 원인 없이 재발되는 구강 내 궤양으로 인해 의치는 제작하지 못하였다. 현재 2주간격으로 환자를 내원시켜 치면 세균막 관리를 시행하고 있으

며 동시에 집에서 잇솔질 하는 방법을 교육하였고, 추가적으로 치간 칫솔을 사용하도록 지시하였다.

영구 치배의 발육은 정상적으로 진행되어 2007년 상하악 전치와 네 개의 제 1대구치들이 맹출하였다(Fig. 6). 2주 간격의 정기적인 예방 치료에도 불구하고 환자의 손상된 면역 기전으로 인해 치조골 파괴가 계속 진행되어 제 1대구치의 치근 분지부에 병소가 발생하였다(Fig. 7). 이로 인하여 환자가 차가운 자극에 대한 지각 과민을 호소하였고, 대처 방법으로 주기적으로 국소적 불소도포를 시행하고 있다. 내원 과정에서 환자의 전신적 컨디션에 따라 치은의 염증이 심해지기도 했으며, 협점막과 혀에 궤양의 발생과 치유가 반복되었다(Figs. 8, 9).

구강 내 급성 염증의 발생 시 감염된 세균에 효과적인 항생제를 투여하기 위해 2009년 3월 환자의 치은 연상 치태 및 치주

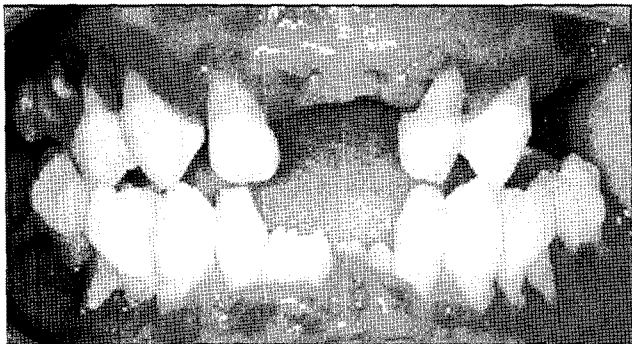


Fig. 1. Intraoral photograph at first visit. (5 years old)

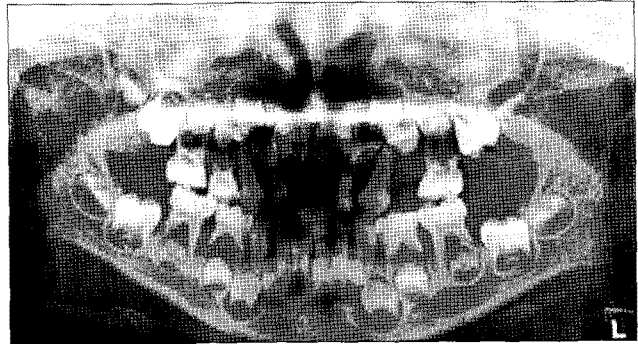


Fig. 2. Initial panoramic view.



Fig. 3. Ulceration on buccal mucosa at first visit.



Fig. 4. Scar tissue on dorsal side of the tongue was found.

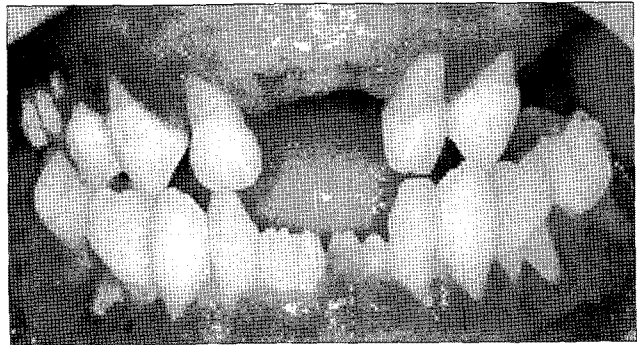


Fig. 5. Intraoral photograph at 2 weeks after treatment.

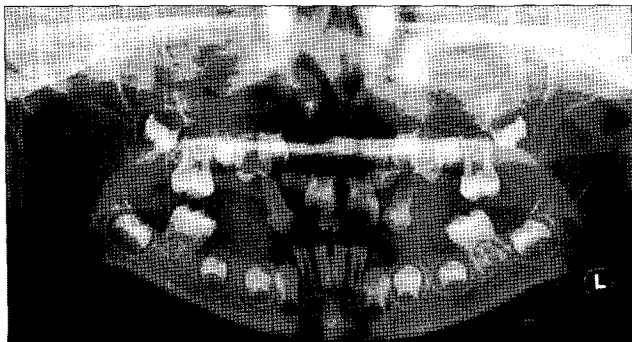


Fig. 6. Panoramic view at July 2007 (7 years old).



Fig. 7. Panoramic view at April 2008 (8 years old).



Fig. 8. Ulceration on tongue was found at March 2009 (9 years old).

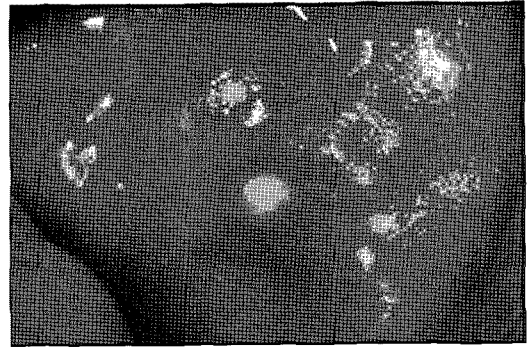


Fig. 9. Ulceration on buccal mucosa at March 2009 (9 years old).

당 내 치태를 면봉으로 채득하여 세균 도말 검사(bacterial smear test)를 시행하였다. 검사 결과 Gram (+)  $\alpha$ -hemolytic streptococcus로 밝혀졌으며, 병원성균의 존재 여부를 밝히기 위한 optochin test에서 내성을 보여 구강 내 서식하는 정상 세균종인 Gram (+) coccus 인 것으로 밝혀졌다.

### III. 총괄 및 고찰

백혈구는 3 가지의 기본적인 기능을 가지고 있다. 첫째, 세균을 인지하고 세균을 향해 움직이는 화학 주성(chemotaxis)기능과 둘째, 세균을 삼키는 포식 작용(phagocytosis)을 하며, 최종적으로 과립을 분비하여 세균을 파괴시키는 탈과립 작용(degranulation)을 한다<sup>3,8)</sup>.

백혈구 부착 결핍증 type I은 백혈구 부착 부분인  $\beta$ 2 integrin을 생성하는 CD18 유전자 결함에 의해 야기되는 상염색체 열성 유전 질환이다.

$\beta$ 2 integrin subunit는 세 가지 항원 LFA-1, Mac-1, p150.95를 생산하기 위해 각각의  $\alpha$  subunit( $\alpha$ L,  $\alpha$ M,  $\alpha$ X)과 결합한다. 이 세 분자들은 오직 백혈구에서만 발현되므로 leukocyte integrin이라고 부르며, 이러한 분자들이 발현되지 못할 경우 백혈구의 화학 주성에 의한 이동과 포식 작용을 저하시켜 감염에 대한 염증 반응의 결함이 나타나고, 소실되지 않은 감염원이 지속적인 염증 반응의 유발 요인으로 작용하여 백혈구 증가증이 발생한다<sup>1)</sup>.

이 유전 질환의 표현형은 임상 증상의 심각도와 3가지  $\beta$ 2 integrin의 발현량에 따라서 severe, moderate type으로 분류된다. severe type은 발현량이 정상 수치의 1% 미만으로, 대부분 연속적인 심한 감염 증상을 보이며 유아기에 사망한다. Moderate type은 발현량이 2.5-10%이며 성인까지 생존할 수 있다. 그러나 moderate type도 만 12-32세 사이에 대부분 사망한다고 보고되고 있다<sup>4,6)</sup>.

LAD의 가장 중요한 진단 방법은 단순 CBC test이며, 이 검사에서 심한 중성구 증가증을 보인다. 확진을 위해서 특정 단클론 항체를 이용한 FACS(fluorescence activated cell sorter) 분석, DNA 돌연변이 분석을 시행할 수 있다<sup>9)</sup>.

이러한 환자들의 임상적 특징은 재발성 세균 감염이 발생하고, 염증 부위에 농의 형성이 잘 이루어지지 않으며(nonpus-forming inflammatory lesions), 상처 치유가 지연(impaired wound healing)된다는 것이다<sup>10)</sup>. 주요 관련 부위는 피부와 구강 점막 및 위장관이다. 심각한 치은염과 치주염이 유아기 이후 생존한 어린이에서 보이는 주요한 특징이다. 구강 내에는 *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella*, *Eikenella cordens*, *Capnocytophaga sputigena* 등과 같은 그람 음성 혐기성 세균들이 관찰된다<sup>10)</sup>. 어린이에서 치조골의 상실을 동반한 치주염은 심각한 면역 결핍성 질환을 의미한다<sup>10)</sup>. 이는 손상된 어린이 신체의 면역 기전 때문으로 특정 원인균보다는 치면 세균막 내의 상주균들에 대한 신체 저항력이 떨어지기 때문이다<sup>7)</sup>. 임상 및 방사선학적으로 검사시 유년기 치주염 및 사춘기전 치주염과 유사하다<sup>10)</sup>.

백혈구 부착 결핍증에 대한 가장 중요한 치료의 포커스는 감염 조절이다<sup>4)</sup>. 급성 감염의 경우 조속한 항생제 치료가 시작되어야 한다. 동종의 granulocyte 수혈은 치료가 어려운 감염을 수반하는 심각한 수준의 환자에서 효과적으로 사용되어 왔다. Gene replacement therapy는 아직까지는 인간에게 사용되지는 않지만 동물 실험에서 좋은 결과를 보이고 있으며 미래의 좋은 치료 방법이 될 전망이다<sup>4,9)</sup>.

전신 감염에 대한 예방적 노력에도 불구하고 LAD type I 환자에서 구강 질환은 여전히 어려운 문제로 남아있으며 특별한 관심과 적절한 치료가 요구된다. 이를 위해서 구강 위생의 개선과 국소 감염의 예방, 치주 질환의 추적 관리가 시행되어야 한다. 정기적인 치과 내원을 통하여 지속적인 구강 위생 관리를 시행해야 하고, 감염이 의심될 경우 적절한 항생제를 선택하여 투여해야 하며 필요시 추가적으로 구강 내 도말 표본 검사와 혈액 배양을 시행하는 것이 필요하다<sup>1)</sup>.

### IV. 요약

백혈구 부착 결핍증은 혈관 내피 세포에 대한 백혈구의 부착 결핍으로 인해 전신적인 면역 결핍 증상을 보이는 상염색체 열성 유전 질환이다. 이런 환자에서 치료 전략은 국소적, 전신적

감염의 예방에 집중하는 것이다. 본 증례에서는 지속적인 정기 내원을 통해 전문가 치면 세균막 관리를 시행하고, home care의 중요성을 환아와 보호자에게 인식시켰으며 구강 청결 교육을 시행한 결과, 치면 세균막 축적이 줄었으며 치은 출혈, 구취 등이 감소되었다. 지속적인 예방 치료에도 불구하고 손상된 신체의 면역 기전 때문에 치조골의 파괴를 막을 수는 없었다. 그러나 치아를 최대한 보존하고, 구강 내 감염이 전신적 감염으로 확산되는 것을 방지하기 위해서 이전과 같은 치료를 계속 시행할 예정이며, 감염이 의심될 경우 구강 내 세균 도말 검사를 통하여 선택적인 항생제를 처방할 예정이다.

참고문헌

1. Alessandra M, Luigi DN, Enrico S, et al. : Leukocyte adhesion deficiency in a child with severe oral involvement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 87:691-4, 1999.
2. Crowley CA, Curnutte JT, Rosin RE, et al. : An inherited abnormality of neutrophil adhesion. Its genetic transmission and its association with a missing protein. N Engl J Med, 302:1163-8, 1980.
3. Darren PC, Dwight RW : Leukocyte adhesion deficiency type 1 : an important consideration in the clinical differential diagnosis of prepubertal periodontitis. A case report and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,

- 105:86-90, 2008.
4. Amos Etzioni : Leukocyte adhesion deficiency(LAD) syndromes. Orphanet Encyclopedia, 1-4, 2005.
5. Andreson DC, Springer TA : Leukocyte adhesion deficiency : an inherited defect in the Mac-1, LFA-1, and p150, 95 glycoproteins. Annu Rev Med, 38:175-194, 1987.
6. Lau YL, Low LC, Jones BM, et al. : Defective neutrophil and lymphocyte function in leukocyte adhesion deficiency. Clin Exp Immunol, 85:202-208, 1991.
7. Roberts MW, Atkinson JC : Oral manifestations associated with leukocyte adhesion deficiency : a five-year case study. Pediatric Dent, 12:107-111, 1990.
8. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. : Immunobiology : The immune system in health and disease. 6th edition. Garland Science Publishing, 76-84, 2005.
9. van Vliet DN, Brandsma AE, Hartwig NG : Leukocyte-adhesion deficiency - a rare disorder of inflammation. Ned Tijdschr Geneeskde, 145: 2496-2500, 2004.
10. Oh TJ, Eber R, Wang HL : Periodontal diseases in the child and adolescent. J Clin Periodontol, 29:400-410, 2002.

Abstract

LEUKOCYTE ADHESION DEFICIENCY TYPE I : CASE REPORT

Eun-Young Yoon, Nan-Young Lee, Sang-Ho Lee

*Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Chosun University*

Leukocyte adhesion deficiency is rare inherited defect on phagocytic function resulting lack of leukocyte cell surface expression of  $\beta 2$  integrin molecule that are essential for leukocyte adhesion to endothelial cells and chemotaxis.

Clinical features of patients with leukocyte adhesion deficiency type I include recurrent necrotic infection of the skin, mucous membranes, and intestinal tract with septicemia, and omphalitis arising from delayed umbilical cord separation. Oral manifestations are severe progressive periodontitis with alveolar bone loss, periodontal pockets, and partial and total premature loss of the deciduous and permanent dentitions.

We report a case of leukocyte adhesion deficiency type I in a 5-year-old child with severe periodontitis. In order to prevent local and systemic infection, we controlled periodontal disease with periodic oral prophylaxis. Oral swabs and blood cultures were performed for suspected infection, so that optimal measures were taken through the use of appropriate antibiotics.

**Key words** : Leukocyte adhesion deficiency type I, Leukocyte, Periodontitis, Oral hygiene