

1차성 면역 결핍증의 인지 및 진단

충북대학교 의과대학 소아과학교실

한 윤 수

Detection and Diagnosis of Primary Immunodeficiency Diseases

Youn-Soo Hahn, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Primary immunodeficiency diseases result from innate defects of immune system. As a consequence, recurrent viral, bacterial, fungal, and protozoal infections of varying severity ensue. Although primary immunodeficiency diseases are relatively rare, intensive study of these disorder has expanded our understanding of immunity. Recent progress in immunobiology and genetics has identified the causes of many of the primary immunodeficiency diseases. Diagnosis and therapy can as a result be more specific and effective. Appreciation of the genetic nature of a host immunologic defect makes possible family counseling, carrier detection and prenatal diagnosis. A high index of suspicion and prompt diagnosis of patients with primary immunodeficiency diseases can led to lifesaving treatment or significant improvement in quality of life. Therefore, it is critical for the primary care provider to maintain an index of suspicion for immunodeficiency. (Korean J Pediatr 2004;47:475-479)

Key Words : Primary immunodeficiency disease, Diagnosis

서 론

1차성 면역결핍증은 면역계의 다양한 결함에 의해 발생하며, 그 결과 감염 인자에 대한 방어력이 감소하여 감염이 쉽게 발생한다. 현재까지 95개 이상의 1차성 면역결핍증이 알려져 있으며¹⁾, 발생 빈도로 볼 때 B 림프구 면역 기능 장애인 체액성 면역 결핍이 70%, T 림프구 면역 기능 장애인 세포성 면역결핍이 20%, 탐식구 기능 장애가 9%, 보체 기능 장애가 1% 미만을 차지한다²⁾. 면역결핍증을 갖고 있는 소아가 조기에 진단되어 적절히 치료를 받는다면 사망률 감소와 삶의 질 향상을 기대할 수 있다. 따라서 면역결핍증 소아를 진찰할 가능성이 가장 높은 소아과 의사는 면역결핍증에 대한 충분한 정보를 갖고 있어야 한다. 대부분의 면역결핍증에 있어서 면역결핍증을 초래한 유전자 변이와 이에 따른 면역학적 장애가 밝혀졌기 때문에 면역결핍증 소아의 가족에 대한 유전적인 자문뿐만 아니라 가족 내의 변이 유전자를 가지고 있는 보인자의 확인이나 태아에 대한 산전 진단이 가능해 졌다. 또한 현재까지 알려진 다양한 면역결핍증의 존

재와 이에 대한 지식은 사람의 면역체계에 대한 이해를 넓히는 계기가 되었다.

면역결핍증을 의심하게 되는 증후들

면역결핍증을 의심하게 되는 중요한 이유는 빈번한 감염이다. 따라서 면역결핍증을 의심하는 데 있어서 정상 소아들에서의 평균 감염 회수를 아는 것이 도움이 된다. 정상 면역 기능을 가지고 있는 소아들은 첫 10년 동안 일년에 평균 6-8회의 호흡기 감염에 이환될 수 있으며, 첫 2-3년 동안은 일년에 6회까지 중이염에, 2회까지 위장관염에 이환될 수 있다. 이보다 과도한 빈도의 감염이 관찰되는 소아에서는 면역결핍증을 의심할 수 있다. 그러나 탁아소나 유아원 등에서 하루 중 다른 사람과 접촉하는 시간이 많은 소아들이나 학교나 유치원에 다니는 형제가 있는 어린 소아들은 감염 인자에 더 많이 노출되어 감염의 빈도가 증가할 수 있기 때문에 판단에 유의해야 한다. 정상 면역기능을 보유한 소아들은 감염에 이환되어도 치료에 의해서 또는 치료 없이 쉽게 회복된다. 반면에 면역결핍증을 갖고 있는 소아에서는 정상 소아에 비해 중증 감염인 경우가 흔하고 항생제로 쉽게 치료되지 않거나 치료되어도 기간이 오래 걸린다. 이와 같이 빈번하고 심한 감염으로 인해 면역결핍증 소아들은 발육 장애(failure to thrive)를 나타내고 연령 증가에 따른 성장 및 발달이 지

접수 : 2004년 4월 26일, 승인 : 2004년 4월 27일
책임저자 : 한윤수, 충북대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Youn-Soo Hahn, M.D.
Tel : 043)269-6042 Fax : 043)264-6620
E-mail : yshahn@med.chungbuk.ac.kr

연된다. 따라서 면역결핍증 환아는 정상 면역을 소유한 소아에 비해 감염에 대한 감수성이 월등히 증가하고 이는 면역결핍증을 의심해야하는 증후들로 발현된다³⁾(Table 1).

일반적으로 면역결핍증을 갖고 있는 소아들은 컨테감, 영양실조, 복부 팽만 등의 비특이적 증상들을 나타내는 경우가 많다. 소화기 및 호흡기 감염으로 인한 설사, 흡수 장애, 구토 등의 소화기 증상과 기침 등의 호흡기 증상이 흔하다. 코 점막에서는 딱지화된 화농성 분비물을 동반한 염증이 자주 동반된다. 피부에서는 반상 발적, 수포, 화농피부증, 습진, 점상출혈, 탈모, 모세혈관확장증 등이 관찰될 수 있다. 세포성 면역 기능 장애를 갖고 있는 소아에서는 림프절, 편도, 아데노이드 등의 림프 조직이 비록 주위에 감염이 증명되어도 관찰되지 않는다. 체액성 면역 기능 장애가 있는 소아에서도 림프 조직이 보통 관찰되지 않지만, 일부 환자에서는 오히려 림프 조직의 과다형성이 관찰되기도 한다. 1차성 면역결핍증 중 일부에서는 안면, 골격계, 심장 등의 선천성 형성 장애가 동반되기도 하고 피부나 머리카락에서의 색소 침착 장애가 관찰되기도 하기 때문에 이와 같은 증상은 면역결핍증을 의심하게 하는 소견들이 된다.

Table 1. Ten Warning Signs of Primary Immunodeficiency

- Eight or more episodes of otitis media within 1 year
- Two or more episodes of severe sinusitis within 1 year
- Treatment with antibiotics for 2 months or longer with little effect
- Two or more occurrences of pneumonia within 1 year
- Failure to thrive
- Recurrent deep skin or organ abscesses
- Persistent oral or skin thrush after 1 year of age
- Infections that will not clear without intravenous antibiotics
- Two or more serious infections such as meningitis, cellulitis, or sepsis
- Family history of a primary immunodeficiency

Table 2. Infectious Organisms associated with Major Categories of Immunodeficiency

Organism	Antibody deficiency	Cellular deficiency	Phagocyte defect	Complement deficiency
Viruses	Enteroviruses		No	No
Bacteria	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>C. fetus</i> <i>N. meningitidis</i> <i>M. hominis</i> <i>U. ureolyticum</i>	<i>S. typhi</i>	<i>S. aureus</i> enteric flora <i>P. aeruginosa</i> <i>S. typhi</i> <i>N. asteroides</i>	As for antibody deficiency, esp <i>N. meningitidis</i>
Mycobacteria	No	Nontuberculous including BCG	Nontuberculous including BCG	No
Fungi	No	<i>C. albicans</i> <i>H. capsulatum</i> <i>A. fumigatus</i> <i>C. immitis</i>	<i>A. fumigatus</i> <i>C. albicans</i>	No
Protozoa	<i>G. lamblia</i>	<i>P. carinii</i>	<i>P. carinii</i>	No

1차성 면역결핍증에서 감염 발생 시기와 흔한 원인균

감염이 시작되는 시점과 감염을 일으키는 원인균의 특징도 면역결핍증을 의심하게 하는 이유가 될 뿐만 아니라 면역결핍증의 감별진단에 유용하다. 감마글로블린 결핍증에서는 모체로부터 태반을 통해 소아에게 유입된 항체에 의해 생후 첫 3-6 개월 동안은 감염이 발생하지 않지만, 세포성 면역 기능 결핍이 있는 경우엔 생후 초기부터 감염이 발생한다. 특별한 이유 없이 발생하는 *Pneumocystis carinii* 등에 의한 기회성 감염은 세포성 면역 기능 결핍을 시사한다. T 림프구는 바이러스와 진균 감염을 막는 역할을 수행할 뿐만 아니라 B 림프구를 자극하여 항체를 생성하도록 한다. 따라서 세포성 면역 결핍증만이 있는 경우에도 복합 면역결핍증에서와 마찬가지로 바이러스와 진균 감염 외에 일반 세균에 의한 감염도 흔히 볼 수 있다. 체액성 면역 결핍증에서는 세균에 의한 부비동염, 폐렴, 패혈증의 발생이 자주 관찰된다. 뿐만 아니라 체액성 면역 결핍증에 의한 IgA의 결핍은 장 바이러스에 의한 뇌막염과 giardia에 의한 만성 소화기 병변의 원인이 될 수 있다. 호중구 기능 장애가 있으면 호중구에 의해 일차적으로 제거되는 *Staphylococcus aureus*에 의한 침습성 감염이 발생할 뿐만 아니라 그람 음성균에 의한 감염도 발생하기 쉽다. 호중구 장애 시에는 장기 깊숙한 부위에 농양이 쉽게 생기며 이는 압통으로 나타날 수 있다. 보체 결핍 시에는 *Neisseria*에 의한 관절염, 뇌막염, 패혈증이 발생한다. Table 2에서는 여러 면역결핍증에서의 원인균에 대하여 정리하였다.

1차성 면역결핍증에서 X 염색체 연관형 질환의 상대적 중요성

1차성 면역결핍증은 대다수의 경우 유전되기 때문에 가족력이 진단에 중요하다. 상염색체 열성으로 유전되는 면역결핍증은 남

녀 같은 빈도로 발생하며 변이 유전자를 갖고 있는 보인자의 빈도가 낮아서 가족력 상 형제를 제외하고는 같은 면역결핍증 환자를 찾기가 쉽지 않다. X 염색체 연관형 면역결핍증은 모든 경우에서 열성으로 유전되기 때문에 남자에서만 발생하며 여자의 경우 변이 유전자의 보인자일 수 있으나 면역결핍증은 발생하지는 않는다. 그러나 변이 유전자를 보유하고 있는 여성이 결혼하여 남자 아이를 낳을 경우 면역결핍증 환자일 가능성이 50%이기 때문에 환자가 발견된 가족에서는 유전자에 대한 자문과 향후 대책이 요망된다. 따라서 X 염색체 연관형 면역결핍증을 진단하는데 있어서 의심되는 남아의 외삼촌을 비롯한 엄마의 전체 가족의 대한 자세한 가족력 조사가 필요하다. X 염색체 연관형 면역결핍증에는 Wiskott-Aldrich 증후군, X 연관형 만성 육아종 질환, X 연관형 중증 복합 면역결핍증, 베타2마이크로globulin증, X 연관형 IgM 증후군 등 면역결핍증 중에서 비교적 빈도가 높은 질환들이 속한다. 따라서 X 염색체 연관형 면역결핍증들을 숙지하고 있으면 면역결핍증이 의심되는 소아를 진단하는데 있어서 많은 도움을 받게 된다. 그러나 X 염색체 연관형 면역결핍증에서도 약 50%에서는 면역결핍증의 가족력이 발견되지 않기 때문에 가족력이 없을 경우에도 X 염색체 연관형 면역결핍증을 항상 고려해야 한다⁴⁾.

면역결핍증 환자에서의 예방접종과 수혈

면역결핍증이 의심되는 소아에게는 진단되기 전에는 생백신 접종을 절대로 시행하지 않는다^{5,6)}. 세포성 면역결핍증의 경우 생백신에 의한 심한 감염이 발생할 수 있다. 세포성 면역결핍증 소아에게 BCG를 접종한 경우엔 항 결핵 치료가 즉시 시행되어야 한다. 탐식구 기능 결핍이 있는 소아에게도 BCG 접종은 금기이다. 심한 체액성 면역결핍증이나 중증 복합 면역결핍증에서는 백신에 의한 항체 생성을 기대할 수 없을 뿐만 아니라 백신 접종 자체가 금기이다. 면역결핍증이 의심되는 소아의 가족도 생백신 접종은 금기이다. 사백신은 면역결핍증을 갖고 있는 소아에게 접종해도 문제될 것이 없으며 백신 접종 후 의미 있는 항체 생성이 관찰되면 백신 접종이 권장된다. 특히 독감 예방접종에 대해 항체 생성이 가능한 면역결핍증 소아들에게는 독감 예방접종을 시행한다. 면역결핍증이 의심되는 소아에게는 진단되기 전에는 수혈도 절대로 시행해선 안된다. 이는 세포성 면역 결핍이 있는 경우 수혈에 의한 이식편대 숙주반응이 발생하기 때문이다. IgA를 전혀 가지고 있지 않은 선택 IgA 결핍증 환자의 경우 수혈이나 면역글로블린 투여는 아나필락시스를 유발하기 때문에 시행하지 않는다. 수혈이 꼭 필요한 경우 세척한 적혈구를 사용하며, 면역글로블린은 IgA가 낮은 농도지만 존재하기 때문에 절대로 투여해서는 안된다.

1차성 면역결핍증이 의심되는 환자에 대한 선별 검사

면역결핍증이 의심되는 소아에 대한 검사는 비용이 많이 들지 않고 간단한 것부터 시행한다^{7,8)}. Table 3에서는 면역결핍증이 의심되는 환아에 대한 1차 및 2차 선별 검사에 대하여 기술하였다. 면역결핍증이 의심될 때 시행되는 1차 선별 검사에는 림프구, 과립구, 단핵구 및 혈소판 수를 알 수 있는 일반혈액 검사와 면역글로블린 농도 측정이 포함된다. 이와 같은 검사들은 결과의 신뢰도가 높으며 대부분의 중요 면역결핍증을 선별해 낼 수 있다. 검사 결과는 항상 같은 연령의 정상 소아들의 평균치와 비교하여 판단하여야 한다. 신생아나 어린 영아에서는 나이든 소아나 성인에 비해 림프구의 수가 더 높기 때문에 림프구 감소증이 관찰되면 거의 예외 없이 면역결핍증을 의심해야 한다. 일반적으로 중증 복합 면역결핍증이나 흉선 저형성증과 같은 질환에서는 보통 총 림프구 수가 1,500/mL 이하이다. 림프구는 바이러스 감염, 영양결핍, 자가면역성 질환, 혈액 종양 등에서도 감소되므로 감별이 필요하다⁹⁾. 또한 영아나 어린 소아에서 면역결핍증이 의심될 때 림프구 수가 정상일지라도 면역결핍증을 완전히 배제할 수 없는데 그 이유는 임신 중에 림프구가 엄마에게서 태아로 이동될 수 있기 때문이다. 다른 아형은 측정되지 않으면서 IgM의 농도가 정상이거나 높은 경우는 과IgM 증후군뿐만 아니라 X 염색체 연관형 중증 복합 면역결핍증이나 다른 형의 복합 면역결핍증에서도 관찰될 수 있다. 또한 분류 불능형 면역 부진증이나 과IgM 증후군에서는 IgM이 단일체(monomer)로 존재하는 경우가 많아 IgM 농도가 실제보다 높게 측정될 수 있다. IgG 아형의 농도에 대한 검사는 면역결핍증에서의 중요성은 제한적이며, 농도 그 자체보다도 항원 특이 IgG 아형의 생성이 더 중요하다. 면역글로블린이 소실되는 경우에도 면역글로블린의 농도가 저하되기 때문에 면역글로블린 농도가 낮다고 해서 무조건 면역결핍증으로 진단해서는 안된다. 따라서 면역글로블린이 감소된 경우 항상 함께 소실되는 알부민의 농도를 측정하여 면역글로블린의 소실 여부를 확인해야 한다⁹⁾. 세포성 면역 기능을 알아보기 위해 시행하는 지연성 피부 과민반응 검사도 1차 선별 검사에 포함된다. 지연성 피부 반응이 관찰되면 T 림프구가 정상

Table 3. Initial Screening for Primary Immunodeficiencies

Initial tests	<ul style="list-style-type: none"> • Chest radiograph for thymus size • White blood cell count with differential • Total lymphocyte count • Immunoglobulin levels : Total and quantitative • Delayed sensitivity skin test to antigens
Definitive tests	<ul style="list-style-type: none"> • B-cell levels • T-cell levels : Total and quantitative • Morphology response to antigen • Level of specific antibody after immunization

적으로 기능을 한다는 것을 의미한다. 지연성 피부 과민반응 검사로 PPD를 이용한 결핵 반응 검사가 대표적이며, PPD외에 mumps, trichophyton, candida, tetanus나 diphtheria toxoid를 검사 항원으로 사용할 수 있다. 이런 항원들은 인위적으로 또는 자연적으로 인체로 노출되기 쉽다. 그러나 어린 영아들은 이런 항원들에 상대적으로 노출될 기회가 적기 때문에 정상 T 림프구 기능을 갖고 있지만 음성으로 나올 가능성이 높다. 나이 든 소아라 하더라도 항원에 노출되지 않았거나 노출이 되었어도 T 림프구가 충분히 자극되지 않았다면 피부 과민반응 검사가 음성으로 나올 수 있다. 뿐만 아니라 피부 과민반응 검사는 스테로이드 제제와 같은 약물 치료, 중증 질환 등에 의해서도 영향을 받을 수 있다. 따라서 적절한 시기에 여러 개의 항원으로 검사하여 양성 반응의 여부를 관찰하는 것이 좋으며 비록 모든 항원에 대해 음성 반응이 관찰되어도 T 림프구 기능 장애라고 확신할 수는 없다. 일차적인 선별검사들의 결과가 정상이 아니거나 정상이라도 강력히 면역결핍증이 의심될 경우 2차 선별 검사를 실시한다. 여기에는 T 또는 B 림프구의 기능에 대한 검사, 보체 기능에 대한 검사, 탐식구 기능 검사 등이 포함된다. Table 4에서는 1차성 면역결핍증의 분류별로 중요 증상과 진단을 위해 필요한 검사에 대하여 기술하였다.

특정 1차성 면역결핍증이 의심되는 환자에 대해 시행되는 검사

1. 세포성 면역 결핍이 의심되는 환자에게 시행되는 검사

T 림프구의 면역 장애가 의심되는 소아에서 지연성 피부 반응이 나타나지 않는 경우 말초혈액 T 림프구의 아형의 비율과 수 그리고 T 림프구 기능에 대한 생체 외 검사를 실시한다. CD3, CD4, CD8 양성 T 림프구의 비율은 유세포 분석을 이용하면 알아낼 수 있으며, 이를 이용하여 각각 세포들의 대략적인 수를 계산할 수 있다. T 림프구 기능을 알아보기 위한 생체 외

검사는 T 림프구가 포함된 말초혈액 단핵세포와 T 림프구를 자극할 수 있는 mitogen(PHA, ConA), 동종항원, 또는 CD3와 CD28에 대한 단일항체 등과 함께 배양한 후 T 림프구의 반응을 관찰하는 것이다. 정상적인 T 림프구의 반응은 T 림프구의 증식도 측정, T 림프구가 생성하는 사이토카인 측정, 또는 T 림프구에 새롭게 표현되는 CD25, CD69, 또는 CD71에 대한 분석 등을 통해 알 수 있다. NK 세포의 수는 CD16 또는 CD56 항원에 대한 유세포분석을 이용하여 계산할 수 있다. NK 세포에 의한 K562 세포 사멸 정도를 측정하면 NK 세포의 기능을 측정할 수 있다. 이와 같은 NK 세포에 대한 검사는 중증 복합 면역결핍증, Chediak-Higashi 증후군 등의 진단에 유용하다.

2. 체액성 면역 결핍이 의심되는 환자에게 시행되는 검사

체액성 면역 기능을 알아보기 위해 시행하는 선별검사는 항원에 대한 항체 반응을 측정하는 것이다. 측정하는 항체는 3가지로 구분할 수 있다. 첫째는 자연적으로 생성되는 항체(natural antibody)로 A, B형 혈액에 대한 IgM 항체인 Isohemagglutinin이다. 혈액형이 AB형인 소아에서는 Isohemagglutinin이 생성되지 않기 때문에 측정되지 않는다. 두 번째는 기본 접종에 포함되는 예방접종을 시행한 후 생성되는 항체이다. 예방접종을 시행받지 않은 소아의 경우 DPT나 b형 헤모필루스 인플루엔자 백신을 접종한 후 항체가를 ELISA 방법으로 측정하며 보통 마지막 접종 3주 후에 측정한다. 디프테리아에 대한 IgG 항체 생성을 피부 반응으로 검사하는 Schick test를 실시할 수도 있다. 이미 예방접종을 시행 받은 소아에서는 일단 항체가를 측정하고 만약 항체가가 낮은 경우 booster를 접종한 후 항체가를 측정한다. 이 때 booster로는 보통 DT나 DPT를 사용한다. 세 번째는 bacteriophage ϕ X 174 또는 pneumococcus나 meningococcus에서 유래한 다당류 등의 항원을 주입한 후 생성되는 항체이다. 이와 같은 항원에 대한 항체 반응은 보통 2-4세 때 정립되기 때문에 5세 이만의 소아에서의 항체가 측정은 유용하지 않을 수 있다. 거의 모든 소아가 B형 간염에 예방접종을 시행받기 때문

Table 4. Examples or Signs of and Evaluation for Selected Immunodeficiency Disorders

Category	Signs and symptoms	Evaluation
T cell	Opportunistic infection, failure-to-thrive or weight loss, dermatitis, malignancy, adenopathy or absence of lymphoid tissue	CBC, phenotype of peripheral blood mononuclear cells (distribution and number of CD3+, CD4+, CD8+ cells), thymic shadow on chest radiography, delayed-type hypersensitivity skin test, in vitro tests of lymphocyte function, HIV serology
Antibody	Sinopulmonary infection with pyogenic bacteria, pulmonary inflammatory disease, bronchiectasis, gastrointestinal infection(giardia) or inflammatory disease, autoimmune disease, malignancy	Quantitative immunoglobulin levels(IgG, IgA, IgM), antibody response to immunization, isohemagglutinins
Phagocytes	Abscesses in skin or reticuloendothelial system	Neutrophil count, nitroblue tetrazolium(NBT) dye test or dihydrorhodamine assay, flow cytometry of adhesion markers(CD11, CD18)
Complement	Neisseria infection, pyogenic infection, autoimmune disease	Total hymolytic complement(CH50)

에 B형 간염 바이러스에 대한 항체의 존재가 B 림프구의 기능에 대한 정보를 제공할 수 있으나 접종자 중에는 항체 반응을 보이지 않는 경우가 많기 때문에 주의해야 한다. 말초혈액이나 골수에서 존재하는 B 림프구의 수는 CD19 또는 CD20 항원에 대한 유세포분석을 실시하여 측정할 수 있다. B 림프구를 pokeweed mitogen 등과 같은 B 림프구 자극 인자와 배양한 후 형질세포로의 분화 관찰과 항체가 측정을 실시하면 B 림프구의 기능을 알 수 있다.

3. 기타 면역 결핍증이 의심되는 환자에서 시행되는 검사

식세포의 면역기능에 대한 검사로는 일반혈액 검사를 통한 식세포 수 측정, 만성 육아종성 질환을 진단하기 위한 nitroblue tetrazolium dye(NBT) 검사 또는 유세포 검사를 이용한 dihydrorhodamine(DHR) 측정, 백혈구 접합 물질 결핍증 진단을 위한 CD11 및 CD18 등에 대한 유세포 검사가 있다.

보체 결핍에 대한 검사로는 C3, C4 농도 측정과 CH₅₀ 측정이 있으며, 보체의 기능에 대한 가장 유용한 검사는 CH₅₀ 측정이다.

References

- 1) Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. Primary immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 1999;118(Suppl):1S-34S.
- 2) Ten RM. Primary immunodeficiencies. The Mayo Clinic Proc 1998;73:865-72.
- 3) Champi C. Primary Immunodeficiency disorders in children : prompt diagnosis can lead to lifesaving treatment. J Pediatr Health Care 2002;16:16-21.
- 4) Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria of primary immunodeficiencies. Clinical Immunology 1999; 93:190-7.
- 5) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease. Active and passive immunization. In: Red Book. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 1997;24:1-72.
- 6) Moss W, Lederman H. Immunization of the immunocompromised host. Clinical Focus on Primary Immune Deficiencies, 1998;1:1-8.
- 7) Paul ME, Shearer WT. Clinical immunology principles and practice. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W, editors. Approach to the evaluation of the immunodeficient patient. St. Louis: Mosby. 1996:609-20.
- 8) Puck JM. Primary immunodeficiency disease. JAMA 1997; 278:1835-42.
- 9) Report of a WHO scientific group. Primary immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 1997;109(1 Suppl):1S-28S.