

Hemoglobin Cagliari (β 60 Val→Glu)에 의한 중간성 베타 지중해빈혈 1예

¹경상대학교 의과대학 소아과학교실, ²충남대학교 의과대학 소아과학교실,
³서울대학교 의과대학 진단검사의학교실

박은실¹ · 한혜영² · 임재영¹ · 박성섭³ · 김선영²

A Case of β Thalassemia Intermedia Due to Hemoglobin Cagliari (β 60 Val→Glu)

Eun Sil Park, M.D.¹, Hye Young Han, M.D.², Jae Young Lim, M.D., Ph.D.¹,
Sung Sup Park, M.D., Ph.D.³ and Sun Young Kim, M.D., Ph.D.²

Department of Pediatrics, ¹Gyeongsang National University, School of Medicine, Jinju, ²Chungnam National University,
College of Medicine, Daejeon, ³Department of Laboratory Medicine, Seoul National University, School of Medicine, Seoul, Korea

β Thalassemia is a very rare disease in Korea. Only 14 mutations have been reported in South Korea to date. This is the first case of β thalassemia intermedia due to hemoglobin Cagliari in Korea. The locus of this missense mutation is exon 3 of β globin (β 60 Val→Glu). This is considered a de novo mutation of dominantly inherited β thalassemia in patients previously having no family history of this conditions. The patient showed microcytic hypochromic anemia, jaundice, and splenomegaly, which were typical characteristics of β -thalassemia intermedia. During follow-up, there was an episode of aplastic crisis due to Parvovirus B19 infection treated with intravenous immunoglobulin. We report this case with the related literature. (*Korean J Hematol* 2009;44:153-156.)

Key Words: Thalassemia, Parvovirus B19, Immunoglobulins, Intravenous

서 론

지중해빈혈은 기본적으로 혈색소를 구성하는 알파와 베타 글로빈 중 양이 감소한 글로빈의 이름으로 분류한다.¹⁾ 베타 지중해빈혈은 베타 글로빈 합성이 감소하거나 없는 것으로 임상 증상의 정도에 따라 경증성, 중간성, 중증성으로 분류할 수 있다.^{1,2)} 중간성 베타 지중해빈혈은 다양한 유전 양상을 보이는데 환자들의 대부분은 동형접합체이거나 복합 이형접합체이지만 하나의 베타 글로빈 유전자 돌연변이로 나타나는 경우도 있다.³⁾ 이들은 매우 불안정한 베타 글로빈을 생성하는

데 말초혈액에서 빨리 사라지게 되며, 알파 글로빈은 정상이므로 글로빈 사슬의 양적 불균형을 초래하여 용혈을 일으키게 되는 것이 특징이다.¹⁻³⁾ 임상 증상은 글로빈 사슬의 불균형 정도에 따라 다르게 나타날 수 있는데 증상이 없는 경증의 빈혈부터 반복적인 수혈을 요하는 중증의 빈혈까지 매우 다양하다.¹⁻³⁾ 베타 지중해빈혈은 양친이 모두 혈액학적으로나 유전학적으로 정상인 경우에도 발생할 수 있으므로 설명이 되지 않는 소구성저색소성빈혈 환자에서는 반드시 의심해 보아야 한다.^{3,4)}

본 증례의 환아는 혈색소 Cagliari에 의한 중간성 베타 지중해빈혈로 진단 받고 수혈을 요하지 않는 상태

접수 : 2009년 1월 23일, 수정 : 2009년 8월 20일

승인 : 2009년 8월 20일

교신저자 : 김선영, 대전시 중구 문화로 33

☎ 301-721, 충남대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 042-280-7252, Fax: 042-255-3158

E-mail: sunyoung@cnuh.co.kr

Correspondence to : Sun Young Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Chungnam National University Hospital
33, Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7252, Fax: +82-42-255-3158

E-mail: sunyoung@cnuh.co.kr

로 추적 관찰하던 중 Parvovirus B19에 의한 무형성 위기를 정맥용 면역글로불린으로 치료받았기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 6년 4개월, 남아

주 소: 발열과 공막 황달

현병력: 중간성 베타 지중해빈혈 진단 받고 정기적으로 외래 검진 중인 환아로 내원 7일 전부터 간헐적인 발열이 있었으며 내원 당일 공막 황달이 심해지고 빈호흡이 관찰되어 내원하였다.

과거력: 생후 4개월에 백혈구 $5,700/\mu\text{L}$, 혈색소 9.7 g/dL , 혈소판 $257,000/\mu\text{L}$, 망상적혈구 3.56% 로 철결핍 빈혈 의심하에 인근의원에서 철분제를 복용하였으나 증상의 호전을 보이지 않았고 24개월에 황달 소견 있어 용혈성빈혈에 대한 검사를 시행하였으나 정확한 진단을 내릴 수 없었다. 생후 38개월에 본원으로 전원되었으며 당시 말초혈액검사에서 백혈구 $7,210/\mu\text{L}$, 혈색소 8.9 g/dL , 혈소판 $235,000/\mu\text{L}$, 망상적혈구 21.0% 이었다. 평균적혈구용적(MCV)은 86.3 fL , 평균적혈구혈색소량(MCH)은 26.9 pg 이었고, 말초혈액도말검사에서 소구성저색소성빈혈과 심한 대소부동증이 관찰되었고 유핵적혈구가 다수 관찰되었다. 생화학검사에서 총 단백은 6.5 g/dL , 알부민은 3.3 g/dL , 총빌리루빈 2.91 mg/dL , 간접빌리루빈 2.2 mg/dL , AST 48 IU/L , ALT 4 IU/L , LDH $1,921\text{ IU/L}$ 이었다. 혈청 철과 총 철결합능은 각각 $137\mu\text{g/dL}$, $387\mu\text{g/dL}$ 이었고 ferritin은 23.5 ng/dL 이었다. 혈색소 전기영동 결과 Hb A₁은 72.5% (정상 범위 $96\sim98\%$), A₂는 3.8% (정상 범위

4.0% 이하), F는 23.7% (정상 범위 2% 미만)로 Hb A₁이 감소되어 있었고 Hb F가 증가되어 있었다. 환아의 부모와 형에서 시행한 혈색소 전기영동 결과는 정상 범위였다. 정확한 진단을 위해 환아 및 환아 부모의 글로빈 유전자 검사를 시행하였는데, 베타 글로빈 유전자 전체를 증폭 후 직접 염기서열을 분석한 결과 엑손 3의 코돈 60의 염기 서열 GTG (valine)가 GAG (glutamic acid)로 치환된 점돌연변이가 발견되어 Hb Cagliari에 의한 중간성 베타 지중해빈혈로 진단받았다(Fig. 1). 당시 시행한 두개골 방사선촬영에서 판사이공간이 넓어져 있는 것을 확인하였으며(Fig. 2), 이후 환아는 수혈 요구량 없이 외래에서 관찰 중이었다.

가족력: 환아의 부모 및 형은 모두 말초혈액검사상 이상 소견 없었으며 글로빈 유전자의 증폭 후 시행한 직접 염기서열분석에서도 돌연변이는 관찰되지 않았다.

이학적 소견: 체온은 37.8°C , 호흡수는 분당 38회, 맥박은 분당 126회로 측정되었고 의식은 명료하였다. 내원 당시 체중은 19.0 kg ($5\sim10$ 백분위수), 신장 113 cm ($5\sim10$ 백분위수), 두위 52 cm ($50\sim75$ 백분위수)였다. 결막은 창백했으며 공막의 황달 소견이 저명하게 관찰되었고 인후부 발적이 있었으며 두경부 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 입술과 구강점막은 경도로 탈수된 소견을 보이고 있었으며 고막의 충혈이나 발적은 관찰되지 않았다. 흉부 청진에서 수포음은 들리지 않았으나 빈혈로 인한 수축기 심잡음이 흉골 좌연에서 청진되었다. 복부 진찰에서 장음은 정상이었고, 간비대는 없었으나 비장이 늑골하 5 cm 정도까지 촉진되었다. 사지의 함요 부종은 없었고 피부에서 자색반과 점상출혈은 관찰되지 않았다. 운동 제한은 없었으며 신경학적 검사상 특이 소견 없었다.

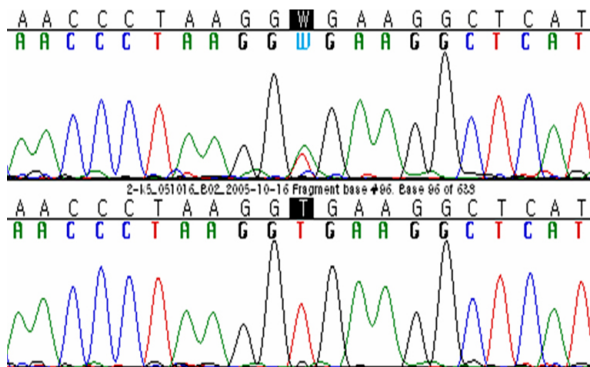


Fig. 1. Direct DNA sequencing analyses of the β globin gene revealed a mutation, c.182T>A ($\beta 60[\text{E4}]\text{VAL}\rightarrow\text{GLU}$), identified in the exon 3. This heterozygote produced unstable globin structure.



Fig. 2. Skull AP & LAT show widening of diploic space and thinning of the outer table with preserved inner table but no radial striation.

검사 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 $1,210/\mu\text{L}$ (호중구 240, 림프구 870, 단구 90, 호산구 10), 혈색소 4.7 g/dL, 혈소판 $55,000/\mu\text{L}$, 망상적혈구 5.56%이었고, 이형 림프구가 5% 관찰되었다. 평균적혈구용적(MCV)은 78.3 fL, 평균적혈구혈색소량(MCH)은 23.7 pg이었고, 말초혈액도말검사에서 소구성저색소성빈혈과 심한 대소부동증이 관찰되었고 유핵적혈구가 다수 관찰되었다. 생화학검사에서 총 단백은 6.2 g/dL, 알부민은 3.1 g/dL, 총빌리루빈 6.02 mg/dL, AST 248 IU/L, ALT 12 IU/L, LDH 3,024 IU/L이었다. Parvovirus B19에 대한 IgM은 양성, IgG는 음성이었고, 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)은 양성이었다. 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)와 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)은 각각 22 mm/hr, 5.6 mg/dL이었다.

방사선 소견: 흉부방사선촬영에서 이상 소견은 없었으며, 복부방사선촬영에서 비비대가 관찰되었다.

치료 및 경과: 입원 후 하루 2~3회의 발열이 지속되었고 빈혈을 교정하기 위해 농축적혈구 수혈을 3차례 시행하였으나 범혈구감소증이 진행하는 소견 보여 입원 5병일부터 정맥용 면역글로불린(400 mg/kg/day, 5 일)을 투여하였으며 이후 증상의 호전을 보여 11병일 퇴원하였고 수혈 없이 현재까지 외래 관찰 중이다. 마지막 말초혈액검사에서 백혈구 $5,260/\mu\text{L}$, 혈색소 9.4 g/dL, 혈소판 $215,000/\mu\text{L}$ 이었고 망상적혈구는 18.5%이었으며, 평균적혈구용적(MCV)은 84.5 fL, 평균적혈구혈색소량(MCH)은 27.5 pg이었다. 생화학검사에서 총빌리루빈은 3.04 mg/dL, AST 58 IU/L, ALT 61 IU/L, LDH 1,308 IU/L이었다.

고 찰

한국에서 베타 지중해빈혈은 유병률이 0.1%이하로 추정되는 매우 드문 질환이며 유병률이 높은 다른 나라와 비교해 볼 때 상염색체 우성 유전의 비율이 높다는 특징이 있다.⁵⁾ 혈색소 Cagliari ($\beta 60 \text{ Val} \rightarrow \text{Glu}$)에 의한 중간성 베타 지중해빈혈은 국내에서는 첫번째 보고이며, 이는 1991년 Podda 등⁶⁾에 의해 처음으로 보고되었는데 부모가 혈액학적으로 정상이었던 이탈리아의 13개월 유아에서 새로 발생한 돌연변이었다. 이 환아는 점차 비비대가 심해지고 수혈요구량이 증가하여 7세에 비장절제를 시행하였고 그 후 호전을 보여 수혈을 받지 않고 지내게 되었다.

혈색소 Cagliari는 매우 빠르게 분해대사 되기 때문

에 상대적으로 알파 글로빈이 많아지게 되어 글로빈 불균형으로 인한 적혈구막 손상을 초래하게 되고 또한 헴(heme) 결합 부위를 비극성에서 극성으로 변화 시켜 헴-글로빈 결합을 약화시키므로 고도로 불안정한 혈색소를 생성하게 되고 결과적으로 용혈현상이 일어나게 된다.^{1,2,6)} 이들 환자들에서는 Hb F가 증가하게 되는데 그 이유는 Hb F가 비정상적인 글로빈 사합체를 가장 적게 포함하게 되어 반감기가 길어지는 것으로 생각된다.⁶⁾

중간성 베타 지중해빈혈에는 Hb Cagliari ($\beta 60 \text{ Val} \rightarrow \text{Glu}$) 이외에도 Hb Dieppe ($\beta 127 \text{ Gln} \rightarrow \text{Arg}$), Hb Chesterfield ($\beta 28 \text{ Leu} \rightarrow \text{Arg}$), Hb Showa ($\beta 110 \text{ Leu} \rightarrow \text{Pro}$), Hb Durham NC/Brescia ($\beta 114 \text{ Leu} \rightarrow \text{Pro}$ 등이 있다.⁷⁻⁹⁾ 이들에서 비정상의 헤모글로빈을 입증하기는 쉽지 않은데 그 이유는 베타 글로빈 변이체의 반감기가 10분 미만이므로 전기영동이나 크로마토그래피 분리법으로는 검출되기 어렵기 때문이다.¹⁰⁾ 따라서 정확한 진단을 위해서는 DNA 염기분석을 시행하여야 한다.^{7,10)}

본 증례의 환아도 생후 4개월 경 빈혈을 처음 발견하게 되었고 24개월 경부터는 말초혈액에서 현저한 용혈 현상을 관찰할 수 있었으며 Hb F가 증가되어 있었고 부모는 혈액학적인 이상 소견이 없이 발생한 돌연변이라는 점에서 유사한 점들을 찾을 수 있으며 환아는 아직까지는 혈색소 7~10 g/dL를 유지하고 있으나 이후 수혈 요구량에 대해서는 추후 관찰 예정이다.

임상적으로 중간성 베타 지중해빈혈에서 빈혈은 증상이 없는 경증의 빈혈부터 수혈에 의존하는 정도까지 다양하게 나타날 수 있지만 본 증례처럼 대체로 혈색소 7~10 g/dL 정도의 중등도 빈혈이 있는 경우가 많으며 망상적혈구는 증가되어 있는데 이는 용혈 정도와 적혈구조혈능력에 따라 정도의 차이를 보일 수 있다.^{1,2)} 진단 시 연령은 증상에 따라 다를 수 있지만 대체적으로 2~6세에 발견되며 발견 당시 수혈 요구가 있는 정도는 아니므로 수혈하지 않고 지켜보는 경우가 많으며 성장과 발달은 저하될 수 있다.¹⁾ 본 증례의 환자에서도 체중과 신장이 5~10백분위수에 해당할 정도로 평균보다 저하되어 있었으나 심한 운동 시를 제외하고는 일상생활에 지장은 없었다.

중간성 베타 지중해빈혈의 치료는 비장절제, 수혈, 조혈모세포이식을 고려해 볼 수 있는데 비장절제는 그 이후 동반되는 면역능력과 관련된 문제점 때문에 현재 주된 치료법은 아니다.¹⁾ 성장 저하가 동반되지 않을 정도의 수혈을 할 수 있으며 수혈과 관련되어 혈색소

침착증이 발생할 경우 이에 대한 보조요법을 시행할 수도 있다. 심각한 용혈 현상과 수혈로 인한 합병증이 동반된 경우 조혈모세포이식을 고려해 볼 수 있으나 아직 그 적응증에 대해 논란의 여지가 있다.¹¹⁾ 본 증례의 환아는 현재까지는 수혈 요구량이 없어 관찰 중이다.

Parvovirus B19는 P 항원을 가지고 있는 적혈구 및 그 전구세포에 감염을 일으켜 망상적혈구를 감소시키고 적혈구 생산을 중단시키는데, 정상인에서는 증상을 동반하지 않으나, 적혈구 생산이 증가된 상태이거나 면역결핍증을 가진 경우에는 ‘무형성 위기’를 일으키는 것으로 알려져 있으나 그 기전은 아직 확실히 밝혀지지 않았다.¹¹⁾ 본 증례에서처럼 베타 지중해빈혈에서 Parvovirus B19 감염에 대한 보고는 매우 드물며 최근 태국에서의 연구에 따르면 베타 지중해빈혈 환자들에서 Parvovirus IgM이 양성일 확률은 약 4%로 보고한 바 있다.¹²⁾ 이는 베타 지중해빈혈의 원래 국내 유병율이 0.1% 이하인 것을 고려해 볼 때 국내에서는 매우 드물게 발생할 수 있는 경우로 생각된다. 치료는 아직까지 특이 항바이러스제제가 없으므로 증상의 치료나 대증요법이 주를 이룬다. 지속적인 감염이 있는 면역결핍환자에서는 면역글로불린을 투여할 수도 있다.¹³⁾

본 증례의 환아는 중간성 베타 지중해빈혈로 진단 받고 관찰 하던 중 Parvovirus B19감염으로 인한 일과성 무형성 위기에 농축적혈구 수혈과 정맥용 면역글로불린으로 치료 하였기에 보고하는 바이다.

요 약

국내에서 베타 지중해빈혈은 매우 드문 질환으로 현재 14종류의 돌연변이가 보고되어 있다. 저자들은 베타 글로빈 엑손 3의 과오 돌연변이($\beta 60$ Val→Glu)로 형성된 혈색소 Cagliari에 의한 중간성 베타 지중해빈혈을 보고하고자 한다. 이는 가족력이 없었던 환아에서 새로 발생한 우성 유전 돌연변이로 생각되며 전형적인 중간성 베타 지중해빈혈의 임상 양상인 소구성저색소성빈혈, 황달 및 비비대 소견을 보이고 있었다. 환아는 추적 관찰 중 Parvovirus B19 감염으로 인한 무형성 위기를 경험하였으며 정맥용 면역글로불린으로 치료하였기에 문헌과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) El Rassi F, Cappellini MD, Inati A, Taher A. Beta-thalassemia intermedia: an overview. *Pediatr Ann* 2008;37:322-8.
- 2) Sripichai O, Makarasara W, Munkongdee T, et al. A scoring system for the classification of beta-thalassemia/Hb E disease severity. *Am J Hematol* 2008; 83:482-4.
- 3) Galanello R, Cao A. Relationship between genotype and phenotype. *Thalassemia intermedia*. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:325-33.
- 4) Efremov GD. Dominantly inherited beta-thalassemia. *Hemoglobin* 2007;31:193-207.
- 5) Park SS, Lee YJ, Kim JY, et al. Beta-thalassemia in the Korean population. *Hemoglobin* 2002;26:135-45.
- 6) Podda A, Galanello R, Maccioni L, et al. Hemoglobin cagliari (beta 60 [E4] Val→Glu): a novel unstable thalassemic hemoglobinopathy. *Blood* 1991;77:371-5.
- 7) Kazanian HH Jr, Dowling CE, Hurwitz RL, Coleman M, Stopeck A, Adams JG 3rd. Dominant thalassemia-like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta-globin gene. *Blood* 1992;79:3014-8.
- 8) Thein SL, Best S, Sharpe J, Paul B, Clark DJ, Brown MJ. Hemoglobin chesterfield (beta 28 Leu→Arg) produces the phenotype of inclusion body beta thalassemia. *Blood* 1991;77:2791-3.
- 9) Curuk MA, Mochanova TP, Postnikov YV, et al. Beta thalassemia alleles and unstable hemoglobin types among Russian pediatric patients. *Am J Hematol* 1994;46:329-32.
- 10) Efremov GD. Dominantly inherited beta-thalassemia. *Hemoglobin* 2007;31:193-207.
- 11) Liu JM, Green SW, Shimada T, Young NS. A block in full-length transcript maturation in cells non-permissive for B19 parvovirus. *J Virol* 1992;66: 4686-92.
- 12) Siritantikorn S, Kaewrawang S, Siritanaratkul N, et al. The prevalence and persistence of human parvovirus B19 infection in thalassemic patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2007;25:169-74.
- 13) Rotbart HA. Human parvovirus infections. *Annu Rev Med* 1990;41:25-34.