

## 유전성 철적아구성 빈혈 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 소아과<sup>2</sup>  
전경란<sup>1</sup> · 손용학<sup>1</sup> · 박찬정<sup>1</sup> · 장성수<sup>1</sup> · 지현숙<sup>1</sup> · 서종진<sup>2</sup>

### A Case of Hereditary Sideroblastic Anemia

Kyung-Ran Jun, M.D.<sup>1</sup>, Yong-Hak Sohn, M.D.<sup>1</sup>, Chan-Jeoung Park, M.D.<sup>1</sup>, Sung-Su Jang, M.D.<sup>1</sup>,  
Hyun-Sook Chi, M.D.<sup>1</sup> and Jong-Jin Seo, M.D.<sup>2</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Laboratory Medicine and <sup>2</sup>Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea*

We experienced a case of pyridoxine refractory hereditary sideroblastic anemia (HSA) in a 4 year-old girl and; therefore, conducted a study of her family. She was admitted to hospital for anemia, which was uncorrected by iron treatment. The peripheral blood smears showed hypochromic microcytic anemia. The results of the biochemical study indicated serum iron of 80 μg/dL, TIBC of 275 μg/dL and serum ferritin of 67ng/dL. The bone marrow smears showed 80% cellularity, with mild dyserythropoiesis. Many ringed sideroblasts, 45% of normoblasts and an increased amount of hemosiderin particles were observed with iron staining. Despite high-dose pyridoxine therapy, the anemia was not corrected. In the peripheral blood and iron studies conducted on her family members, the mother, maternal aunt and aunt's son showed microcytic hypochromic anemia and normal iron metabolism. Her mother's brother had died of acute myeloid leukemia that had transformed from myelodysplastic syndrome. From a search of the Korean literature, this is the first reported case of HSA with pedigree. (*Korean J Hematol 2005;40:49-53.*)

**Key Words:** Pyridoxine refractory hereditary sideroblastic anemia

### 서 론

철적아구성 빈혈(sideroblastic anemia)은 골수의 환형 철적아구(ringed sideroblast)와 헴(Heme) 생합성의 손상을 특징으로 하는 질병군으로,<sup>1)</sup> 크게 유전성 철적아구성 빈혈(hereditary sideroblastic anemia, HSA)과 원발성 철적아구성 빈혈(acquired sideroblastic anemia, ASA)로 분류한다.<sup>2)</sup> 철적아구성 빈혈의 대부분은 원발성으로, 약물이나 독성 물질에 의해 발생되거나 골수 이형성증후군과 같은 질병에서 나타난다. HSA는 드문

질환으로 주로 X 염색체 연관 유전을 하며, 상염색체 우성유전 또는 상염색체열성유전을 하는 가계도 있다.<sup>3-5)</sup> 유전양식을 알 수 있는 가계도 조사가 부족할 경우, 분류를 하지 않고 선천성 철적아구성 빈혈(congenital sideroblastic anemia)이라 한다.<sup>6)</sup> X 염색체 연관 HSA은 대개 X염색체의 δ-aminolevulinic acid synthetase 유전자(ALAS-2)의 돌연변이가 원인이 되어 적혈구 형성이상이 야기되며, ATP-binding cassette protein 유전자(hABC7)의 돌연변이의 결과로도 발생한다.<sup>7,8)</sup> 본 질환의 3분의 1에서 pyridoxine 치료에 반응하고, 급성백혈병으로 진행하는 경우는 드문 것으로 알려져 있

접수 : 2005년 2월 28일, 수정 : 2005년 2월 28일

승인 : 2005년 3월 7일

교신저자 : 박찬정, 서울특별시 송파구 풍납 2동 388-1

⑨ 138-736, 서울아산병원 진단검사의학과

Tel: 02-3010-4508, Fax: 02-478-0884

E-mail: cjpark@amc.seoul.kr

Correspondence to : Chan-Jeoung Park, M.D.

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center

388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-4508, Fax: +82-2-478-0884

E-mail: cjpark@amc.seoul.kr

다.<sup>9,10)</sup>

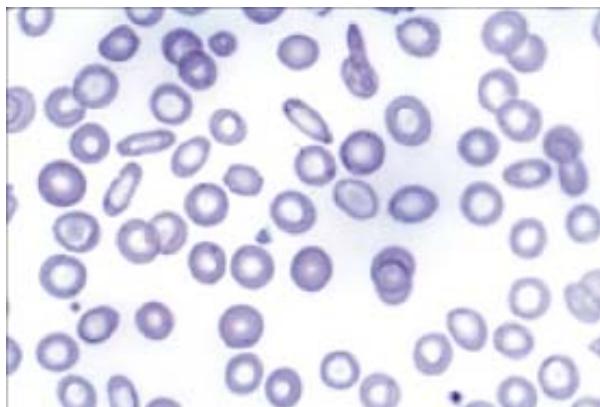
우리나라 HSA의 임상증례는 1984년 장 등에 의한 1예<sup>11)</sup>와 2001년 이 등에 의한 HSA 임산부의 산전관리와 분만에 대한 보고가 1예<sup>12)</sup> 있었으나, 이들의 가계도를 밝히지 못했다. 그러나 본 저자들이 가계도가 밝혀진 HSA 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증례

생후 45개월된 여자 환아가 내원 11개월 전, 수두로 개인병원에 입원하여 검사하던 중 빈혈이 발견되었다. 철결핍성 빈혈로 추정되어 철분제제를 복용하였으나 호전되지 않아, 내원 5개월 전 타병원에서 골수검사를 시행하였다. 골수검사상 철적아구성 빈혈로 진단되었고, pyridoxine을 복용하였으나 증상 호전이 없어서 본원으로 전원되었다.

내원 당시의 혈압은 105/85mmHg, 맥박은 104/min, 호흡수는 24/min, 체온은 36.5°C이었다. 환자의 전체적 모습은 창백하였고, 하안검 결막도 창백하였다. 그 외의 문진 및 이학적 소견에서 이상소견은 관찰되지 않았고, 용혈이나 출혈 및 출혈성 소인이 될만한 증거가 없었다.

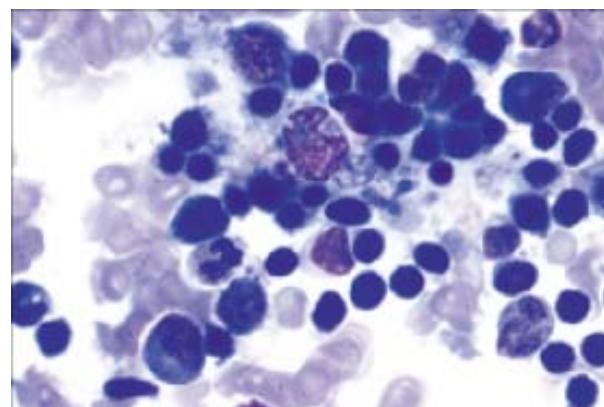
입원 당시의 혈액검사상 백혈구 11,100/ $\mu$ L, 혈색소 9.4g/dL, 혈소판 397,000/ $\mu$ L, MCV 51.2 fL, MCH 16.0 pg, MCHC 31.2g/dL, RDW 18.0%, 교정망상적혈구수 1.72%였다. 말초혈액도말상 적혈구는 저색소성 소구성 빈혈소견과 경도의 대소부동증(anisocytosis)을 보였다(Fig. 1). 백혈구의 백분비는 정상범위였으며, 혈청 철 80  $\mu$ g/dL, TIBC 275  $\mu$ g/dL, 혈청 ferritin 67ng/dL로 정상 소견을 보였다.



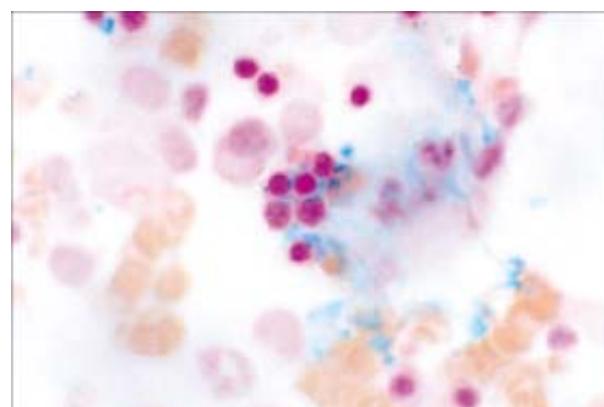
**Fig. 1.** Hypochromic microcytic red blood cells and anisopoikilocytosis (Wright stain in peripheral blood,  $\times 1,000$ ).

5개월 전 시행한 골수 소견을 재검토함과 더불어 골수검사를 다시 시행하였다. 5개월 전 골수 검사에서 세포충실도는 80%였고, M : E 비가 1.4 : 1로 적혈구계가 약간 증가되었으며(Fig. 2), binucleation, basophilic stippling 등 이형성증이 관찰되었다. Prussian blue 염색에서 저장철은 매우 증가되었고, 환형 철적아구는 적아구 가운데 45%에서 관찰되었으며(Fig. 3), 이는 대부분 성숙된 적아구(polygonal normoblasts and orthochromatic normoblasts)에서 관찰되었다. 내원 당시 시행한 골수검사는 5개월 전 검사결과와 유사하였으며, 적혈구이형성 변화, 저장철과 환형 철적아구는 5개월 전보다 감소된 소견을 보였다.

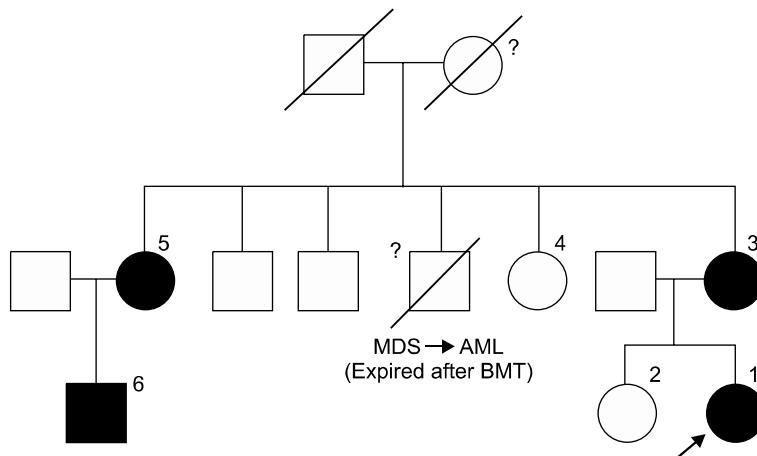
환아의 가족을 검사한 결과, 어머니(29세), 이모(39세), 이모의 아들(15세)에서 빈혈과 말초혈액도말상



**Fig. 2.** A histiocyte with abundant cytoplasm surrounded by numerous normoblasts (Wright stain in bone marrow aspirate,  $\times 1,000$ ).



**Fig. 3.** Ringed sideroblasts with minute hemosiderin particles arranged in the perinuclear zone (Iron stain in bone marrow aspirate,  $\times 1,000$ ).



	1*	2	3	4	5	6
Age/Sex	3/F	7/F	29/F	31/F	39/F	15/M
Hb (g/dL)	9.4	13.0	10.2	9.2	9.7	10.2
MCV (fL)	51.2	80.2	52.3	71.0	55.9	54.9
MCH (pg)	16.0	27.7	16.5	21.0	18.1	17.5
MCHC (g/dL)	31.2	34.6	31.5	29.6	32.3	31.9
RDW-CV (%)	18.0	12.0	16.5	17.4	20.2	20.1
Reticulocyte (%)	2.6	0.9	1.2	0.6	1.0	1.3
Iron ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	80	217	131	22	134	79
TIBC ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	275	303	251	348	266	303
Ferritin ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	67	43	73	3	190	107
Hematologic diagnosis	HSA <sup>†</sup>	Normal	HSA <sup>†</sup>	IDA <sup>‡</sup>	HSA <sup>†</sup>	HSA <sup>†</sup>

**Fig. 4.** Pedigree of the patient family and hematologic test results of family members. Circles denote female family members; squares, male family members; filled circle or square, HSA cases; and symbols with diagonal lines, deceased members. The patient of this case is denoted by an arrow. Mother's brother of patient which died due to acute leukemia transformed from myelodysplastic syndrome is denoted by symbol of question. \*The patient of this case, <sup>†</sup>Hereditary sideroblastic anemia, <sup>‡</sup>Iron deficient anemia.

소구성 저색소성 적혈구 소견과 정상적인 철대사 소견을 보여 철적아구성 빈혈로 사료되었다. 환아의 언니(7세)는 정상소견이었고, 31세의 이모는 철결핍성 빈혈소견을 나타내었다. 환아의 외삼촌(40세)은 3년 전 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome)을 진단받고 치료하였으나 급성백혈병으로 진행하여 골수이식을 하였으나 합병증으로 사망하였음이 확인되었다(Fig. 4).

환자는 하루 200mg의 용량으로 pyridoxine을 투여 받았으나, 1개월 후의 혈색소치는 9.9g/dL으로 유의하게 호전되지 않았다. 이후 3개월간 pyridoxine을 하루 400mg까지 증량하여 투여하였으나, 혈색소치(9.2~9.4g/dL)의 변화가 미미하였으며, 소구성 적혈구(MCV: 50.2~51.8fL)의 양상이 계속 유지되었다. 이후 환아 연고지 관계로 전원되어 추적관찰이 중단되었다.

## 고 찰

철아구성 빈혈(sideroblastic anemia)은 적아구의 핵 주위에 있는 미토콘드리아에서 비정상적으로 철이 축적되어 나타나는 환형 철적아구(ringed sideroblast)와 이로 인한 heme 합성의 장애를 특징으로 하는 질환으로 알려져 있다.<sup>1,2)</sup> 이 질환의 원인, 역학, 병태생리 및 치료는 매우 다양하지만, 공통적으로 mitochondria의 대사가 손상된 것이 주요한 특징이라고 할 수 있다.<sup>2,13-15)</sup>

HSA는 매우 드문 질환으로, 주로 X 염색체 연관유전을 하지만,<sup>3)</sup> 상염색체우성유전 또는 상염색체열성유전을 하는 가계도 있다.<sup>3-5)</sup> X 염색체 연관유전 시 환

자는 대부분 남자이며, 10대에 빈혈의 증상을 나타내고, 중반에 이차적인 철분과잉에 의한 증후들이 나타나게 된다. 이형접합체 여자의 경우 임상증상은 나타나지 않으나, 어떤 여자 보인자의 경우에 있어서는 X 염색체불활성(Iyonization)의 영향으로 임상적 표현이 될 수 있다.<sup>16)</sup> 본 증례의 경우 남녀 모두에서 증상이 발현되는 가계도를 가지고 있어 상염색체우성유전으로 생각되나 유전자이상 위치는 밝히지 못했다.

HSA에서 임상증상은 주로 빈혈인데, 빈혈은 출생시부터 나타나지만 대개 청소년기에 발견하게 된다. 다른 증상으로 과잉 철분의 축적에 의한 간비종대나 간 기능이상, 당뇨, 피부의 비정상적인 색소침착을 들 수 있다. 심한 경우에는 심장에도 축적되어 심한 부정맥을 보이는 경우도 있다. 검사소견상 빈혈은 대부분 중등도 내지 심한 편이고(혈색소 4~10g/dL),<sup>2)</sup> 말초혈액 도말상 대소부동증과 변형적혈구증을 보인다. 전체적으로 대개의 경우 저색소성 소구성 양상을 보이지만, 정색소성 정적혈구성이 혼합된 dimorphism을 보이기도 한다.<sup>17)</sup> 골수에서는 적혈구계열의 과증식 현상이 현저하며, 과량의 hemosiderin 축적이 있다. 환형 철적아구는 약 10~40% 정도가 관찰될 수 있으며, 주로 polychromatophilic normoblast와 orthochromic normoblast에서 나타난다.<sup>18)</sup>

치료는 과량의 pyridoxine 투여를 시도하지만 투여효과는 일정치 않다.<sup>19)</sup> Pyridoxine 치료에 반응이 있는 경우에는 혈색소는 거의 정상범위까지 회복되고 혈청 내 철성분이 감소되며, hemochromatosis에 의한 합병증 발생을 예방해 준다. Pyridoxine에 반응이 없는 경우는 부정맥, 간기능부전, 골수기능 부전, 감염증 등으로 수년내에 사망하게 된다. 또한 급성백혈병으로 진행한 보고는 드물다.<sup>9,10)</sup> 그 외에도 수혈, iron-chelation, phlebotomy를 하기도 하며, 최근에는 G-CSF, erythropoietin 등과 함께 cytokine을 투여하거나,<sup>20)</sup> 동종 골수이식 등 조혈모세포이식이 시도되고 있다.<sup>21)</sup>

본 저자들이 경험한 환아의 경우, 중등도의 빈혈로 정상적인 저장철을 보였으며, 말초혈액도말과 골수검사로 철적아구성 빈혈로 진단할 수 있었으며, 가계도 조사에 의하여 유전성 철적아구성 빈혈로 추정된다. 또한 환아의 외삼촌이 골수이형성 증후군을 진단받았으며, 급성백혈병으로 이환 사망하였음을 확인할 수 있었다.

## 요약

본 저자들은 4세 여아에서 pyridoxine치료에 반응하지 않는 유전성 철적아구성 빈혈을 1예 진단하고, 가계도를 작성하였다. 환아는 철분제제의 투여에도 불구하고 지속되는 빈혈을 주소로 입원하게 되었으며, 환아의 말초 혈액 도말에서는 저색소성 소구성 빈혈소견을 보였다. 철 대사 검사 결과는 혈청 iron 80 µg/dL, TIBC 275 µg/dL, ferritin 67ng/dL로 정상 소견을 보였다. 골수 천자 도말에서 경도의 적혈구 조혈계 이형성증이 있었고, 철 염색에서 현저히 증가된 환형 철적아구를 관찰할 수 있었다. 고용량의 pyridoxine을 투여하였으나 치료반응은 없었다. 가족에 대한 검사를 실시한 바, 환아의 어머니, 이모, 이모의 아들에게서 저색소성 소구성 빈혈과 정상적인 철대사소견을 관찰할 수 있었다. 또한 환아의 외삼촌이 골수이형성 증후군을 진단 받았으며, 급성백혈병으로 이환된 뒤 사망하였음을 확인할 수 있었다. 국내 문헌 고찰상 가계도가 밝혀진 유전성 철적아구성 빈혈에 대한 증례보고는 없었기에 이를 보고하고자 한다.

## 참고문헌

- Bottomley SS. Sideroblastic anaemia. Clin Haematol 1982;11:389-409.
- Alcindor T, Bridges KR. Sideroblastic anaemias. Br J Haematol 2002;116:733-43.
- Cooley TB. A severe type of hereditary anemia with elliptocytosis: interesting sequence of splenectomy. Am J Med Sci 1945;209:561-8.
- Amos RJ, Miller AL, Amess JA. Autosomal inheritance of sideroblastic anaemia. Clin Lab Haematol 1988;10:347-53.
- Kasturi J, Basha HM, Smeda SH, Svehli M. Hereditary sideroblastic anaemia in 4 siblings of a Libyan family--autosomal inheritance. Acta Haematol 1982; 68:321-4.
- Dolan G, Reid MM. Congenital sideroblastic anaemia in two girls. J Clin Pathol 1991;44:464-5.
- Bottomley SS, May BK, Cox TC, Cotter PD, Bishop DF. Molecular defects of erythroid 5-aminolevulinate synthase in x-linked sideroblastic anemia. J Bioenerg Biomembr 1995;27:161-8.
- Shimada Y, Okuno S, Kawai A, et al. Cloning and chromosomal mapping of a novel abc transporter gene (habc7), a candidate for x-linked sideroblastic

- anemia with spinocerebellar ataxia. *J Hum Genet* 1998;43:115-22.
- 9) Takeda Y, Sawada H, Sawai H, et al. Acquired hypochromic and microcytic sideroblastic anaemia responsive to pyridoxine with low value of free erythrocyte protoporphyrin: a possible subgroup of idiopathic acquired sideroblastic anaemia (IASA). *Br J Haematol* 1995;90:207-9.
  - 10) Tuckfield A, Ratnaike S, Hussein S, Metz J. A novel form of hereditary sideroblastic anaemia with macrocytosis. *Br J Haematol* 1997;97:279-85.
  - 11) Jang JH, Kang MC, Sohn CH, Park SJ. A case of hereditary sideroblastic anemia. *Korean J hematol* 1984;19:285-91.
  - 12) Lee GY, Lee YS, Chung IB, et al. The prenatal care and delivery in a pregnant woman complicated by hereditary sideroblastic anemia. *Korean J Obstet Gynecol* 2001;44:1744-60.
  - 13) Roy CN, Andrews NC. Recent advances in disorders of iron metabolism: mutations, mechanisms and modifiers. *Hum Mol Genet* 2001;10:2181-6.
  - 14) Harigae H, Nakajima O, Suwabe N, et al. Aberrant iron accumulation and oxidized status of erythroid-specific delta-aminolevulinate synthase (ALAS2)-deficient definitive erythroblasts. *Blood* 2003;101:1188-93.
  - 15) Fleming MD. The genetics of inherited sideroblastic anemias. *Semin Hematol* 2002;39:270-81.
  - 16) Cazzola M, May A, Bergamaschi G, Cerani P, Rosti V, Bishop DF. Familial-skewed x-chromosome inactivation as a predisposing factor for late-onset x-linked sideroblastic anemia in carrier females. *Blood* 2000; 96:4363-5.
  - 17) Horrigan DL, Harris JW. Pyridoxine-responsive anemia: analysis of 62 cases. *Adv Intern Med* 1964; 12:103-74.
  - 18) Hall R, Losowsky MS. The distribution of erythroblast iron in sideroblastic anaemias. *Br J Haematol* 1966;12:334-40.
  - 19) Cotter PD, May A, Li L, et al. Four new mutations in the erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase (ALAS2) gene causing x-linked sideroblastic anemia: Increased pyridoxine responsiveness after removal of iron overload by phlebotomy and coinheritance of hereditary hemochromatosis. *Blood* 1999;93:1757-69.
  - 20) Hellstrom-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase ii study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 1998;92:68-75.
  - 21) Urban C, Binder B, Hauer C, Lanzer G. Congenital sideroblastic anemia successfully treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:373-5.