

## ALAS2 유전자의 반접합 R170H 돌연변이에 의한 성염색체 열성유전 철적모구빈혈 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 <sup>1</sup>진단검사의학교실, <sup>2</sup>내과학교실

정희숙<sup>1</sup> · 김희진<sup>1</sup> · 정철원<sup>2</sup> · 김선희<sup>1</sup>

### Identification of a Hemizygous R170H Mutation in the ALAS2 Gene in a Young Male Patient with X-linked Sideroblastic Anemia

Hee-Suk Choung<sup>1</sup>, Hee-Jin Kim<sup>1</sup>, Chul Won Jung<sup>2</sup> and Sun-Hee Kim<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Laboratory Medicine and Genetics, <sup>2</sup>Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

X-linked sideroblastic anemia (XLSA) is a rare hereditary disease characterized by microcytic hypochromic anemia, ineffective erythropoiesis and the presence of numerous ringed sideroblasts in the bone marrow. The causative gene is the erythroid  $\delta$ -aminolaevulinate synthase 2 gene (ALAS2) on Xp11.21. We report here a case of XLSA. The patient was a 20-year-old Korean man referred to our hospital under the impression of sideroblastic anemia (SA). Laboratory findings, including a peripheral blood smear and bone marrow study, were compatible with SA. The family history was not remarkable. Based on the early age of onset, we suspected a hereditary form of SA, particularly XLSA. Direct DNA sequencing of ALAS2 detected a hemizygous c.509G>A (R170H) mutation in exon 5 of the gene. The patient showed minimal response to pyridoxine treatment. To the best of our knowledge, this is the first case of genetically confirmed XLSA from a mutation in ALAS2 in Korea. (Korean J Hematol 2008;43: 118-121.)

**Key Words:** X-linked sideroblastic anemia, ALAS2, Mutation, R170H, Korea

### 서 론

철적모구빈혈(sideroblastic anemia)은 혈청 철과 ferritin의 증가, 말초 혈액의 소구성 저색소성 적혈구, 골수의 비효율적인 적혈구 조혈 및 환상 철적모구의 존재 등을 특징으로 하는 질병군이며, 그 원인에 따라 후천성과 유전성으로 분류된다.<sup>1)</sup> 유전성 철적모구빈혈은 상염색체 우성, 상염색체 열성, 성염색체 열성유전 등 다양한 유전 양상을 보이지만, 그 중에서도 성염색

체 열성유전을 보이는 철적모구빈혈(X-linked sideroblastic anemia, XLSA)이 가장 주요한 질환이다.<sup>2)</sup>

대부분의 XLSA (MIM 301300)는 적혈구계 특이 효소인  $\delta$ -aminolaevulinate synthase 2 (ALAS2)의 결핍에 의해 발생하는 희귀한 유전성 혈액 질환으로, 1945년 Cooley에 의해 처음 보고된 이래<sup>3)</sup> 전 세계적으로 100여 명의 환자가 보고되었고, 원인 유전자는 X염색체 단란(Xp11.21)에 위치하는 ALAS2 유전자이다. 1992년에 처음 이 유전자의 돌연변이가 XLSA를 일으킨다고 보고된 이후<sup>4)</sup> 20개 이상의 돌연변이가 보고되

접수 : 2008년 4월 21일, 수정 : 2008년 5월 27일

승인 : 2008년 5월 30일

교신저자 : 김선희, 서울시 강남구 일원동 50

(주) 135-710, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원  
진단검사의학과

Tel: 02-3410-2704, Fax: 02-3410-2719

E-mail: sunnyhk@skku.edu

Correspondence to : Sun-Hee Kim, M.D.

Departments of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center

50, Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-2704, Fax: +82-2-3410-2719

E-mail: sunnyhk@skku.edu

었다.<sup>5)</sup> 국내에서도 임상적으로 유전성 철적모구빈혈이 강력히 의심되는 환자에 대한 보고가 있었으나<sup>6-8)</sup> 유전자 검사를 통해 XLSA로 확진된 예는 없었다. 저자들은 최근 *ALAS2* 유전자 검사에서 돌연변이를 검출함으로써 XLSA로 확진할 수 있었던 철적모구빈혈증례를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 20세, 남자

주소: 만성 피로, 과다 발한, 운동 시 경도의 호흡곤란

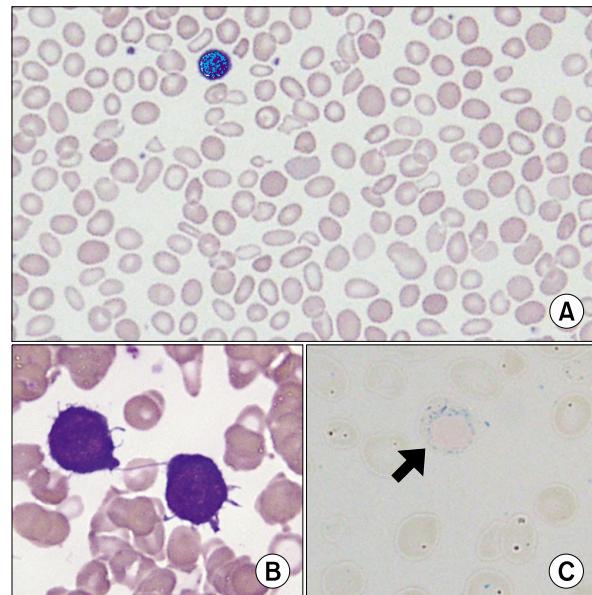
**과거력 및 현병력:** 환자는 2006년 7월부터 시작된 상기 증상으로 타원 방문하여 처음 시행한 혈액 검사상 혈색소 6g/dL로 적혈구 2단위를 수혈 받은 병력이 있으며, 철결핍성 빈혈 의심하에 철분 보충 요법을 시행하였으나 호전이 없어 추가 검사를 시행받았다. 골수검사 결과 철적모구빈혈 또는 환상 철적모구를 동반한 불응성 빈혈이 의심되어 경구용 pyridoxine을 복용하며 경과 관찰 중 본원으로 전원되었다.

**가족력:** 환자의 부모 등 직계가족을 포함하여 특이 사항은 없었다.

**신체검사:** 내원 당시 환자는 창백한 소견 보였으며, 혈력 정후는 혈압 153/88mmHg, 맥박수 93회, 그리고 체온 36°C였다. 흉부 청진상 심음 및 폐음은 정상이었고 복부 검사상 비장 종대가 관찰되었다.

**검사 소견:** 내원 당시 시행한 전체혈구검사에서 혈색소 10.1g/dL, 백혈구 4,060/uL, 혈소판 333,000/uL였다. 평균적혈구용적(MCV) 63.1fL, 평균혈구헤모글로빈(MCH) 16.2pg, 평균혈구헤모글로빈농도(MCHC) 25.6g/dL였으며, 적혈구분포폭(RDW) 26.2%, 망상적혈구 0.43%, 혈청 철 228ug/dL, 총철결합능 242ug/dL, ferritin 1,430.8ng/mL, erythropoietin 46.7mIU/ml였다. 말초혈액도말검사상 소구성 저색소성 적혈구와 정구성 정색소성 적혈구가 혼재된 소견을 보였으며, 심한 적혈구부동증(anisocytosis) 및 변형적혈구증가증(poikilocytosis)이 관찰되었다(Fig. 1A). 헤모글로빈 전기영동검사에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다.

환자의 외부 병원에서 시행한 검사를 검토한 결과, 복부 컴퓨터단층촬영술에서 현저한 비장 종대를 보였고 골수검사에서는 적혈구계 세포의 상대적인 증가 및 경도의 이형성이 관찰되었다. 또한, Prussian blue 염색에서는 저장철이 증가된 소견 보이고 환상 철적모구가

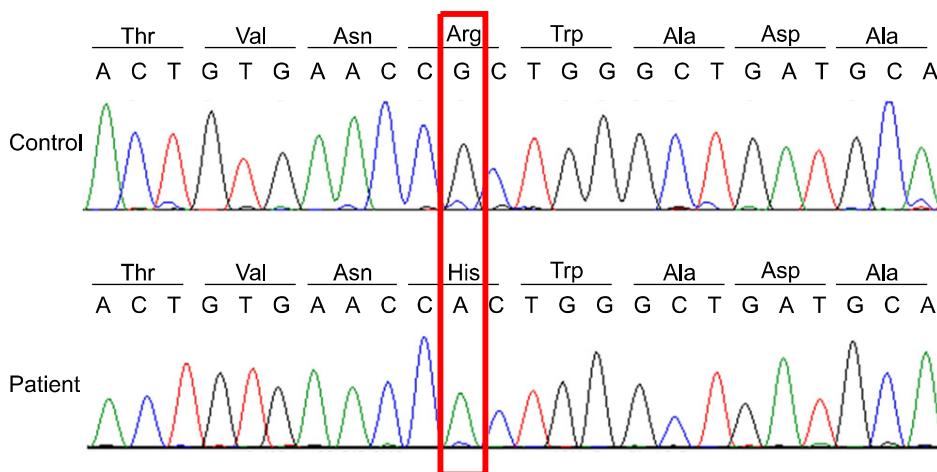


**Fig. 1.** (A) Peripheral blood smear of the patient showed microcytic hypochromic anemia with dimorphism and anisopoikilocytosis (Wright-Giemsa stain,  $\times 400$ ). (B) The bone marrow aspirate smear showed mild erythroid dysplasia such as internuclear bridging (Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ ). (C) Ringed sideroblasts were frequently observed (arrow) and were counted up to 30~40% of normoblasts on bone marrow aspirate smear (Prussian blue stain,  $\times 1,000$ ).

전체 적모구 중 30~40% 정도로 관찰되었다(Fig. 1B, 1C).

**진단 및 임상경과:** 말초혈액도말 및 골수검사 소견과 현저한 비장 종대 등을 고려해 볼 때 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome, MDS) 중 환상 철적모구성 불응성 빈혈(refractory anemia with ringed sideroblast, RARS)에 해당한 소견이었다. 그러나 골수검사상 세포의 이형성이 적혈구계에만 한정되어 있는 점, 말초혈액도말에서 소구성 저색소성 적혈구가 대부분인 점, 그리고 젊은 남자 환자인 점을 고려하여 유전성 철적모구빈혈, 특히 XLSA를 의심하였고, 따라서 *ALAS2* 유전자에 대한 검사를 시행하였다. *ALAS2* 유전자 직접염기서열분석에서 5번 exon에 위치하는 509번지 염기서열이 G에서 A로 치환(c.509G>A)되어 170번지 아미노산이 아르기닌(arginine)에서 히스티딘(histidine)으로 바뀌는(p.R170H) 반접합 점돌연변이가 검출되었고, 따라서 환자는 XLSA로 확진되었다(Fig. 2).

환자는 외래에서 하루 400mg의 pyridoxine을 처방 받아 복용 중이었으며, 최초 증상 발현 후 18개월째 혈액검사 소견은 혈색소 9.5g/dL, 백혈구 2,880/uL, 혈소



**Fig. 2.** Direct sequencing of the *ALAS2* gene detected a hemizygous c.509G>A mutation (red box) in exon 5, which was predicted to substitute the highly conserved arginine residue at codon 170 with histidine (p.R170H).

판 291,000/uL, MCV 62.5fL, MCH 15.6pg, MCHC 25.0g/dL였고 RDW 27.1%, 망상적혈구 0.41%로, 혈색소나 적혈구 지표에 별다른 호전을 보이지 않았다.

## 고 찰

1945년 Cooley는 성염색체 열성유전을 보이는 가계도를 가진 중증 유전성 빈혈 증례를 최초로 보고하였다.<sup>3)</sup> 이후 1994년에 동일 증례에 대한 분자유전학적 검사가 시행되었으며, *ALAS2* 유전자에서 돌연변이를 발견하여 XLSA로 확진하였다.<sup>9)</sup>

XLSA는 *ALAS2*라는 효소의 결핍으로 인해 발생하는데, 이 효소는 헴(Heme) 합성에 관여하는 첫 번째 속도조절효소(rate-limiting enzyme)이며 pyridoxal-5-phosphate를 보조인자로 사용한다.<sup>10,11)</sup> *ALAS2* 유전자의 다양한 돌연변이에 의해 이 효소의 결핍이 발생하며, *ALAS2* 결핍 시 혈청 철과 ferritin의 증가, 말초 혈액의 소구성 저색소성 적혈구, 골수의 비효율적인 적혈구 조혈 및 환상 철적모구의 존재 등 전형적인 철적모구빈혈의 특징이 나타난다.<sup>12)</sup> 이러한 소견은 헴 합성 과정의 보조인자인 pyridoxine 치료를 통해 완화되는 경우가 있고 전혀 반응하지 않는 경우도 있는데, 돌연변이, 나이, 철 부하 정도에 따라 반응이 다양한 것으로 알려져 있다.<sup>10,11)</sup>

XLSA 환자의 치료는 1차적으로 pyridoxine을 경구로 투여하는 것인데, 반응이 있는 경우 적혈구의 크기는 회복되지 않을 수 있으나 혈색소는 거의 정상으로 회복된다. 그러나 pyridoxine에 반응이 없는 경우에는 빈혈에 대한 치료와 더불어 과도한 철부하에 의한 합병증을 예방하는 치료 또한 필요하다.<sup>2)</sup> 선천성 철적모

구빈혈로 진단한 환자에서 골수이식과 말초혈액조혈모세포이식을 통해 성공적으로 치료한 보고도 있다.<sup>13,14)</sup>

본 증례보고에서 저자들은 국내 최초로 *ALAS2* 유전자의 점돌연변이에 의한 XLSA 1예를 기술하였다. 환자는 20대 초반의 젊은 남자로, 철적모구빈혈의 특징적인 증상을 나타내고 검사실 소견 또한 그에 합당하였다. 가족력은 없었지만 비교적 발병연령이 이른 점에 차안하여 XLSA를 의심하였으며, *ALAS2* 유전자의 분자유전학적검사를 통해 R170H 돌연변이를 검출하여 XLSA로 확진하였다. 환자는 pyridoxine 치료를 받았으나, 호전을 보이지 않았다.

환자에서 발견된 *ALAS2*의 R170H 점돌연변이는 비교적 돌연변이가 호발하는 것으로 알려진 exon 5에 위치하며,<sup>5)</sup> 기존의 보고에서 두 명의 여성 환자에서 기술된 바 있다.<sup>15)</sup> 이 환자들은 경미한 증상을 나타내었으나 본 증례와 마찬가지로 pyridoxine 치료에는 반응성을 나타내지 않았다. 이처럼 성염색체 열성유전질환에서 돌연변이를 하나만 가진 여성 환자에서 질병이 생기는 경우가 흔한 것은 아니며, 이러한 경우 X 염색체의 편중불활성(skewed inactivation)에 의한 것으로 알려져 있다.<sup>16)</sup>

XLSA는 X 염색체 연관성으로 유전되는 질환이므로 주로 남자 환자에서 발견되지만 전술한 바와 같이 이 형접합(heterozygous) 여성에서의 발병도 종종 보고되었으며, 발병연령 또한 RARS에 비해 젊은 경우가 많지만 보고에 따르면 신생아에서부터 80대 노인에 이르기까지 다양하다.<sup>12,17)</sup> 이제까지 보고된 *ALAS2* 유전자의 돌연변이에 따른 표현형을 살펴보면, 돌연변이의 종류에 따라 증상의 정도가 다양하게 나타나고 pyridoxine 치료에 대한 반응성도 다르게 나타나는 것을

알 수 있다.<sup>5)</sup> 따라서 임상적으로 철적모구빈혈을 나타내는 경우, 비교적 젊은 연령 발병이거나 가족력이 있는 환자는 물론이고, RARS가 의심되는 환자 중에서도 말초에 소구성 적혈구증이 있거나 pyridoxine 치료에 호전을 보이는 등 XLSA를 완전히 배제할 수 없는 경우라면 반드시 *ALAS2* 유전자 검사를 시행하여 감별 진단을 시행하는 것이 환자의 경과 예측이나 치료에 있어 도움을 줄 것으로 생각한다.

## 요 약

성염색체 열성유전 철적모구빈혈은 소구성 저색소성 빈혈, 비효율적인 적혈구 조혈, 골수에서 환상철적모구의 관찰 등을 특징으로 하는 희귀한 유전성 혈액질환이다. 원인 유전자는 X 염색체에 위치하는 *ALAS2* 유전자로 알려져 있다. 저자들은 성염색체 열성유전 철적모구빈혈 환자 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다. 환자는 20세 한국인 남자로, 철적모구빈혈의 심하에 본원으로 의뢰되었다. 말초혈액도말검사와 골수검사 등의 소견은 철적모구빈혈을 시사하였다. 환자는 특별히 가족력은 없었으나, 이른 발병 연령을 고려하여 저자들은 유전성 철적모구빈혈, 그 중에서도 성염색체 열성유전 철적모구빈혈을 의심하였다. *ALAS2* 유전자의 직접염기서열분석 결과 환자는 exon 5에서 c.509G>A (R170H) 돌연변이의 반접합자임을 확인하였다. 환자는 pyridoxine 치료에는 크게 호전을 보이지 않았다. 저자들이 아는 한, 이 증례는 *ALAS2* 유전자의 돌연변이를 발견함으로써 성염색체 열성유전 철적모구빈혈을 확진한 국내 최초의 증례이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Bottomley SS. Sideroblastic anaemia. *Clin Haematol* 1982;11:389-409.
- 2) Alcindor T, Bridges KR. Sideroblastic anaemias. *Br J Haematol* 2002;116:733-43.
- 3) Cooley TB. A severe type of hereditary anemia with elliptocytosis. Interesting sequence of splenectomy. *Am J Med Sci* 1945;209:561.
- 4) Cotter PD, Baumann M, Bishop DF. Enzymatic defect in "X-linked" sideroblastic anemia: molecular evidence for erythroid delta-aminolevulinate synthase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:4028-32.
- 5) Fleming MD. The genetics of inherited sideroblastic anemias. *Semin Hematol* 2002;39:270-81.
- 6) Jang JH, Kang MC, Sohn CH, Park SJ. A case of hereditary sideroblastic anemia. *Korean J Hematol* 1984;19:285-9.
- 7) Kim HS, Han KJ, Hur MK, et al. Two cases of sideroblastic anemias including one case of hereditary sideroblastic anemia. *Korean J Clin Path* 1986;6:139-42.
- 8) Jun KR, Sohn YH, Park CJ, Jang SS, Chi HS, Seo JJ. A case of hereditary sideroblastic anemia. *Korean J Hematol* 2005;40:49-53.
- 9) Cotter PD, Rucknagel DL, Bishop DF. X-linked sideroblastic anemia: identification of the mutation in the erythroid-specific delta-aminolevulinate synthase gene (*ALAS2*) in the original family described by Cooley. *Blood* 1994;84:3915-24.
- 10) May A, Bishop DF. The molecular biology and pyridoxine responsiveness of X-linked sideroblastic anaemia. *Haematologica* 1998;83:56-70.
- 11) Shoolingin-Jordan PM, Al-Daihan S, Alexeev D, et al. 5-Aminolevulinic acid synthase: mechanism, mutations and medicine. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1647:361-6.
- 12) Bottomley SS. Sideroblastic anemias. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1011-33.
- 13) 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.
- 14) González MI, Caballero D, Vázquez L, et al. Allogeneic peripheral stem cell transplantation in a case of hereditary sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 2000;109:658-60.
- 15) Bottomley SS, Wise PD, Cox TC. X-linked sideroblastic anemia due to mutation of erythroid 5-aminolevulinate synthase manifested in females. *Blood* 1996;88:144a (suppl 1, abstr).
- 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) Cotter PD, May A, Fitzsimons EJ, et al. Late-onset X-linked sideroblastic anemia. Missense mutations in the erythroid delta-aminolevulinate synthase (*ALAS2*) gene in two pyridoxine-responsive patients initially diagnosed with acquired refractory anemia and ringed sideroblasts. *J Clin Invest* 1995;96:2090-6.