

Hb Dieppe에 의한 우성유전 베타 지중해빈혈 1례

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*,
서울대학교 의과대학 임상병리학교실[†], 서울대학교병원 임상의학연구소[‡]

최유경 · 이흥진 · 박원일 · 이경자 · 강성희* · 김지연[†] · 박성섭[‡]

A Case of Dominantly Inherited β Thalassemia Due to Hb Dieppe

You Kyoung Choi, M.D., Hong Jin Lee, M.D., Won Il Park M.D., Kyung Ja Lee, M.D.,
Sung Ha Kang, M.D.*, Ji Yeon Kim, M.D.[†] and Sung Sup Park, M.D.[‡]

Departments of Pediatrics, Clinical Pathology, College of Medicine,
Hallym University, Chunchon, Departments of Clinical Pathology[†], College of Medicine,
Seoul National University, Seoul National University
Clinical Research Insititute[‡], Seoul, Korea*

β thalassemias are usually transmitted as autosomal recessive traits. However, some dominant forms of β thalassemia have been identified in individuals who have inherited a single copy of an abnormal β globin gene. Thalassemia intermedia with mild anemia, jaundice, and splenomegaly has been observed in these patients. Electrophoresis has shown elevated Hemoglobin(Hb) A₂ and Hb F levels. In particular, there are inclusion bodies in the erythroid precursors and peripheral red blood cells after splenectomy. The molecular basis of these dominant β thalassemias is heterogeneous. The authors studied the first Korean case of dominantly inherited β thalassemia due to Hb Dieppe. Hb Dieppe is a missense mutation of β codon 127(CAG→CGG)Gln→Arg. The patient in this case was characterized by moderate anemia, hypochromia, microcytosis, elevated Hb A₂ levels, elevated Hb F levels and splenomegaly. The father of the patient also has the same disease. We report this case and review related literature. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:659-663)

Key Words : Dominantly inherited β thalassemia, Hb Dieppe

서 론

베타 지중해빈혈은 알파 글로빈 사슬 합성이 정상 이면서 베타 글로빈 사슬 합성이 감소해 있거나 없는 것으로 임상 증세의 정도에 따라서 경증, 중등증, 중증으로 분류하고 유전인자의 양상에 따라서 동형접합체와 이형접합체로 분류한다. 이 중에서 경증 베타 지중

해빈혈의 이형접합체인 경우, 유전자 돌연변이로 정상 베타 사슬이 부족하게 만들어져 베타 사슬과 결합하지 못하고 남게된 알파 사슬이 적혈구의 세포막에 결합하여 막을 손상시켜 경한 빈혈을 일으킨다¹⁾. 반면에 우성유전 베타 지중해빈혈은 합성된 베타 사슬 변이체가 극도로 불안정하여 즉시 없어져 빈혈을 일으키는 이형접합체로서 상염색체 우성유전을 한다. 그리고 비장을 절제했을 때 골수의 적혈구 모세포와 말초혈액의 적혈구에서 봉입체가 발견되어 봉입체 베타 지중해빈혈(inclusion body β thalassemia)이라고도 했다²⁾. 유전자 돌연변이로 인하여 베타 글로빈의 변이체가 만들어지

접수 : 2001년 8월 31일, 승인 : 2001년 10월 30일
책임저자 : 이경자, 한림의대 춘천성심병원 소아과
Tel : 033)252-9970 Fax : 033)241-8063
E-mail : KJLmd@hallym.or.kr

는 혈색소병증의 특징을 가지는 동시에 저색소성 소구성 빈혈과 상승된 혈색소 A₂를 가지는 지중해빈혈의 특징을 가지고 있기 때문에 베타 지중해성 혈색소병증(β thalassaemic hemoglobinopathy)에 들어야 한다는 주장도 있다. 그러나 베타 지중해성 혈색소병증의 이형접합체는 정상 베타 사슬도 만들 수 있으므로 정상 베타 사슬과 부족한 베타 이형체가 공존하게 되고 각각 알파 사슬과 결합하게 되는데 빈혈을 일으키지는 않는다³⁾.

저자들은 베타 유전자의 127번째 코돈이 CAG에서 CGG(glycine→arginin)로 치환되는 돌연변이로 인하여 매우 불안정한 베타 사슬 변이체가 만들어지는 우성유전 베타 지중해빈혈 1례를 국내에서 처음으로 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 박○○, 4년 5개월, 남아
주 소 : 기침과 발열
과거력 : 2살 때 폐렴과 빈혈로 입원한 적이 있고 이 당시 철결핍성 빈혈을 의심하여 검사를 하였으나

페리틴, 총 철결합능력, 혈청 철은 정상이었고 전기영동은 시행하지 않았다. 그 이후 잦은 상기도 감염으로 외래에서 치료하였다.

가족력 : 아버지가 지중해빈혈이라는 진단을 받았으나 유전자 검사를 하지 않았고 평소 혈색소 7-9 g/dL로 유지되어 가끔 어지러울 때 수혈을 받았다고 한다. 환자의 누나가 한 명 있는데 평소 건강하고 빈혈 증상은 없다고 한다.

현병력 : 내원 한달 전부터 기침이 있어 개인병원에 서 치료를 받았으나 호전이 없고 3일 전부터 발열이 해열제에 반응을 하지 않는 것을 주소로 내원 하였다. 동반되는 증세로 창백한 모습이 보이며 식욕이 없고 활동력이 떨어져 있었다.

이학적 소견 : 내원 당시 체온은 38.1℃, 심박수 132회/분, 호흡수 38회/분이었다. 체중은 17 kg(25-50 백분위수), 신장 105 cm(25-50 백분위수), 두위 50 cm(25-50 백분위수)로서 정상 발달 사항을 보였다. 내원 당시 환아는 만성 병색소견을 보였고 공막 색깔과 안면이 창백하고 편도선의 발적이 있고 흉부 청진상 양쪽에서 악설음이 들렸고 비장이 늘곧하 5 cm 정도 만져졌으며 간과 림프절은 촉지되지 않았다.

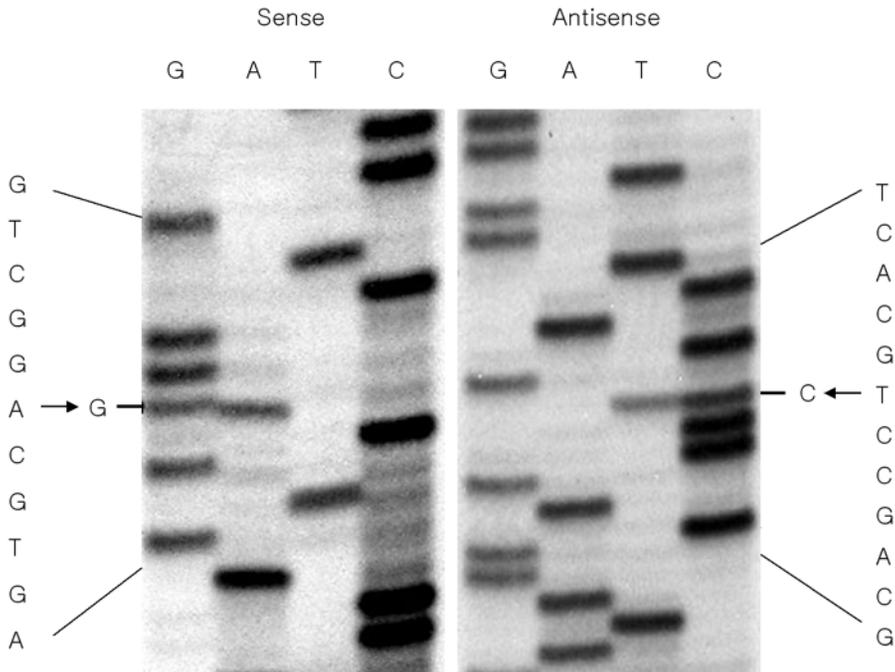


Fig. 1. The sense strand shows a missense mutation of β codon 127(CAG→CGG) and the antisense strand shows β codon 127(CTG→CCG).

검사 소견 : 환아의 말초 혈액상 혈색소 8.2 g/dL, 적혈구 3,930,000/mm³, 백혈구 9,100/mm³, 혈소판 430,000/mm³, MCV 63.6 fL, MCH 21.0 pg, MCHC 33 g/dL, RDW 21.3%, 망상적혈구 2.5%이었다. 말초 혈액 도말 소견에서 소구성 저색소성 빈혈과 심한 대소부동증과 심한 변형적혈구증이 관찰되었고 호염기성 반점도 관찰되었다. 혈청 철은 26 µg/dL, 총 철결합능은 213 µg/dL, 페리틴은 151.3 ng/mL로서 정상 범위였고, 총 빌리루빈 1.64 mg/dL, 직접빌리루빈 0.69 mg/dL, LDH는 792 IU/L이었다. 소변검사는 이상 소견이 없었고 흉부 방사선 소견에서 오른쪽 중간엽에 무기폐와 주위에 폐렴성 침윤이 보였다. 복부 초음파 검사에서 11 cm의 비종대가 있었다.

전기영동 결과 : Hb A는 87%(정상 범위 96-98%)로 감소되어 있었고 Hb F는 7.3%(정상 범위 2% 미만)로 증가되어 있으며 Hb A₂는 5.7%(정상 범위 4.0% 이하)로 증가되어 있었다. 환아의 아버지는 Hb A가 84.4%, Hb F는 12%, Hb A₂는 3.6%로 나왔다.

유전자 검사 : 환아의 베타 글로빈 유전자에서 돌연변이를 확인하고자 베타 글로빈 유전자의 염기서열을 분석하였다. 먼저 베타 글로빈 유전자 전체를 중합효소연쇄반응으로 증폭한 후 Thermo Sequenase radiolabeled terminator cycle sequencing kit(Amersham Pharmacia Biotech, Little Chalfont, UK)로 염기서열 분석을 시행하였다. 그 결과 베타 글로빈 유전자의 코돈 127의 염기서열에서 CAG에서 CGG로 치환된 돌연변이에 의한 우성유전 베타 지중해빈혈로 진단되었다(Fig. 1). 환아의 아버지도 같은 결과가 나왔다.

치료 및 경과 : 항생제 치료로 입원 당시의 폐렴 증세는 호전되었고 혈색소 8.5 g/dL 상태로 수혈은 하지 않고 퇴원하였다. 퇴원 한달 후 혈뇨를 보이고 식욕이 떨어지며 처져서 응급실에서 수혈을 한번 시행하였다.

고 찰

우성유전 베타 지중해빈혈은 베타 사슬 변이체가 매우 불안정하여 만들어지자마자 즉시 사라져 버릴 수도 있고, heme과 결합을 못하거나 α/β 이합체, 또는 사합체(tetramer)를 만들 수 없으며 만들어진다고 사합체가 불안정하여 이로 인한 다양한 임상양

상을 나타낼 수 있다. 주로 저색소성 소구성 적혈구의 경한 빈혈이 있는데 베타 사슬의 양이 부족하고 알파 사슬이 과잉되는 중등증 지중해빈혈을 보인다. 불안정한 헤모글로빈으로 인해 말초용혈 현상을 보일 수도 있다. 그리고 사합체를 만들지 못한 베타 사슬과 상대적으로 과잉된 알파 사슬이 적혈구 모세포에 침착되어 붕입체를 만들어 무효조혈(ineffective erythropoiesis)을 초래하기도 한다⁴⁾.

우성유전 베타 지중해빈혈의 돌연변이는 30가지 이상이 알려졌는데, 이것을 4가지로 다음과 같이 구분하고 있다. 첫째 과오돌연변이, 둘째 정상 코돈의 작은 결손이나 삽입, 셋째 한개의 염기가 치환되어 생긴 조기 종료, 넷째 frame shift나 aberrant splicing으로 인하여 짧거나 길어진 베타 사슬 변이체로 나누고 있다. 본 증례에서 보여지는 과오돌연변이를 살펴보면 표현형으로 경증 지중해빈혈, 중등증 지중해빈혈, 중증 지중해빈혈 모두 올 수 있는데 그 중 대부분이 중등증 지중해빈혈이다. 돌연변이로 인하여 생성된 베타 사슬 변이체가 불안정하여 반감기가 짧을수록 비정상 헤모글로빈을 검출하기가 어려워지고 증세도 심해진다³⁾. 중등증 지중해빈혈에는 Hb Dieppe(β127 Gln→Arg), Hb Chesterfield(β28 Leu→Arg), Hb Cagliari(β60 Val→Glu), Hb Showa(β110 Leu→Pro), Hb Durham NC/Brescia(β114 Leu→Pro), Hb Houston 등이 있고⁵⁻⁹⁾, 베타 사슬 변이체의 반감기가 10분 미만이므로 비정상 헤모글로빈을 입증하기가 어렵다³⁾. 임상적으로는 본 증례처럼 대체로 경한 빈혈이 있으며 수혈에 의존하는 정도까지는 아니며 비종대와 경한 황달을 보이기도 한다. 종종 보통의 지중해빈혈보다 심한 대소부동증과 변형적혈구증을 보이고 호염기성 반점이 보이기도 한다. 적혈구세포의 반감기는 지중해빈혈보다 짧고 망상적혈구세포는 4-10%로 증가되어 있다¹⁰⁾. 우성유전 베타 지중해빈혈은 선천성 하인쯔소체 용혈성 빈혈과 지중해성 혈색소병증과 달리 전기영동이나 열 변성 검사 등에서 비정상 헤모글로빈을 검증할 수는 없다. 그러나 잉여되는 알파 사슬이 많게 나타나는 것을 보여줄 수 있고 이것이 세포내 붕입체를 형성하는 것을 알 수 있다. 골수 검사에서 적혈구 모세포가 과형성되고 메틸렌염색에서 정적모구에 붕입체가 있으며 무효조혈을 보이기도 한다. 붕입체는 말초 혈액에서도 볼 수 있는데 잉여되는 알파 사슬과 매우 불안정한 베타 사

슬이 응집한 것으로 부적절한 적혈구 생성을 일으키는 원인으로 생각되고 있다. 이와 달리 동형접합체인 베타 지중해빈혈에서 발견되는 세포내 봉입체는 단지 응집된 알파 사슬로만 이루어져 있다¹¹⁾.

전기영동에서 Hb A₂와 Hb F가 증가되어 있다. Hb A₂는 α_2/δ_2 , Hb A는 α_2/β_2 , Hb F는 α_2/γ_2 의 구성으로 이루어져 있는데 베타 사슬이 감소하면 델타(δ)와 감마(γ) 사슬의 생산이 상대적으로 증가하여 결과적으로 Hb A₂와 Hb F의 합성이 증가하게 된다. 이것은 Hb A의 감소를 보상할 수 있기 때문이다.¹²⁾ 본 증례에서도 Hb A₂와 Hb F가 증가된 소견이 나왔다.

치료는 임상양상에 따라 달라질 수 있는데 대부분은 치료가 필요 없다. 만성 빈혈이나 수혈에 의존하는 경우 비장절제가 이로우 수 있고 비장절제를 하더라도 수혈에 의존하기도 하며 담낭에 돌이 있는 경우 담낭절제를 하기도 한다^{6, 7, 13)}. 중증인 경우, 철이 실질조직에 침착하게 되는데 철결핍성 빈혈로 오인된 경우 철로 치료하면 철의 과잉이 심해져 문제시되기도 한다³⁾. 본 증례는 평소 증세가 없지만 상기도 감염 등으로 식욕이 떨어질 때 보충제 활동력이 감소하지만 수혈이 필요할 정도는 아니었다.

본 증례의 돌연변이인 $\beta 127(\text{CAG} \rightarrow \text{CGG})\text{Gln} \rightarrow \text{Arg}$ 는 국내에서 첫번째로 발견되고 세계적으로도 Dieppe라는 프랑스 사람(31세)에 이어 두번째 증례로 여겨진다. 이 돌연변이에서 베타 사슬이 불안정한 이유는 알파 사슬과 결합하는데 중요한 베타 사슬의 글라이신(중성을 띠)이 아르기닌(강하게 양성을 띠어 친수성을 가짐)으로 대체되면서 α_1/β_1 결합이 이루어지기는 하지만 불안정하여 조기에 단백질 분해되어 버리기 때문이다. Dieppe 환자의 임상양상은 만성 빈혈로 가끔 수혈을 받았고 비장절제는 하지 않았으며 중등도의 헤모시데린 축적이 있었는데 검사에서 Hb 7.5 g/dL, MCV 83 fL, Hb A₂ 2.7%, Hb F 18%, Hb A₂가 2.7 %이었다¹⁴⁾. 본 증례에서도 Hb은 7 g/dL에서 9 g/dL 정도로 유지되는 만성 빈혈과 비종대가 있으며 혈뇨와 처지는 증세가 있어 수혈을 한번 받았다. 본 증례는 Dieppe 환자와 임상 양상이 비슷했고 달랐던 점은 전기영동에서 Hb A₂가 5.7%로 약간 증가했었다. 매우 불안정한 베타 변이체가 알파 사슬과 결합하기 전에 없어진다면 델타 사슬이 이 현상을 보상하기 위해 증가하여 Hb A₂(α_2/δ_2)의 양이

증가하고 Hb A(α_2/β_2)의 양이 감소하겠지만 Dieppe 환자의 경우 이미 알파와 베타가 결합을 한 후 분해되기 때문에 Hb A₂의 양이 정상이라고 설명되었다. 본 증례의 환자의 아버지도 똑같은 돌연변이와 같은 임상 양상을 가지고 있지만 아들과 달리 Hb A₂가 3.6%로 정상이었다. 이렇게 Hb A₂의 양이 부자간에 달랐지만 그 기전은 알 수 없다.

요 약

저자들은 상염색체 우성으로 유전되는 경한 저색소성 소구성 빈혈을 보이고 β 유전자 127번째 코돈이 CAG에서 CGG로 치환되는 과오돌연변이로 인하여 매우 불안정한 베타 사슬 변이체를 만드는 우성유전 베타 지중해빈혈을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Ernest B. Disorders of hemoglobin. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, editors. Harrison's Principles of internal medicine. 14th ed. US: McGraw Hill Co, 1998:645-52.
- 2) Beris P, Miescher PA, Diaz-Chico JC, Han IS, Kutlar A, Hu H. Inclusion body beta thalassemia trait in a Swiss family is caused by an abnormal hemoglobin with an altered and extended beta chain carboxy terminus due to a modification in beta codon 114. Blood 1988;72:801-5.
- 3) Thein SL. Is it dominantly inherited beta thalassemia or just a beta chain variant that is highly unstable? Br J Hematol 1999;107:12-21.
- 4) Faustino P, Osorio-Almeida L, Romao L, Barbot J, Fernandes B, Justica B, et al. Dominantly transmitted beta thalassemia arising from the production of several aberrant mRNA species and one abnormal peptide. Blood 1998;91:685-90.
- 5) Kobayashi Y, Fukumaki Y, Komatsu N, Ohba Y, Miyaji T, Miura Y. A novel globin structural mutant(Showa-Yakushiji) causing a beta thalassemia phenotype. Blood 1987;70:1688-91.
- 6) Podda A, Galanello R, Maccioni L, Melis MA, Rosatelli C, Perseu L, et al. Hemoglobin Cagliari ($\beta 60[\text{E4}]\text{VAL} \rightarrow \text{Glu}$): a novel unstable thalassaemic hemoglobinopathy. Blood 1991;77:371-5.
- 7) Thein SL, Best S, Sharpe J, Paul B, Clark DJ, Brown MJ. Hemoglobin Chesterfield produces the

- phenotype of inclusion body beta thalassemia. *Blood* 1991;77:2791-3.
- 8) Kazazian H, Dowling CE, Hurwitz RL, Coleman M, Stopeck A, Adams JGI. Dominant thalassemia like phenotypes associated with mutations in exon 3 of the beta globin gene. *Blood* 1992;79:3014-8.
 - 9) Curuk MA, Mochanova TP, Postnikov YV, Pobedinskaya DD, Liang R, Baysal E, et al. beta thalassemia alleles and unstable hemoglobin types among Russian pediatric patients. *Am J Hemato* 1994;46:329-32.
 - 10) Beris P, Miescher PA, Diaz Chico JC, Han IS, Kutlar A, Hu H, et al. Inclusion body beta thalassemia trait in a Swiss family is caused by an abnormal hemoglobin with an altered and extended beta chain carboxy terminus due to a modification in beta codon 114. *Blood* 1988;72: 801-5.
 - 11) Weatheral DJ, Clegg JB, Knox-Macaulay HHM, Bunch C, Hopkins CR, Temperley IJ. A genetically determined disorder with features both of thalassemia and congenital dyserythropoietic anemia. *Br J Hematol* 1973;24:681-702.
 - 12) Donald V, Judith G V. *Eukaryotic gene expression. Biochemistry.* 2nd ed. New York: John Wiley & Sons Inc, 1994:1147-8.
 - 13) Ristaldi MS, Pirastu M, Murru S, Casula L, Loudianos G, Cao A, et al. A spontaneous mutation produced a novel elongated beta globin chain structural variant with a thalassemia like phenotype. *Blood* 1990;75:1378-80.
 - 14) Girodon E, Ghanem N, Vidaud M, Riou J, Martin J, Galacteros F, et al. Rapid molecular characterization of mutations leading to unstable hemoglobin beta chain variants. *Ann Hematol* 1992;65:188-92.
-