

소아 용혈빈혈(Hemolytic anemia in pediatrics)

영남대학교 의과대학 소아과학교실

하 정 옥

Hemolytic anemia in pediatrics

Jeong Ok Hah, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

To understand the hemolytic anemia (HA) in children, the diagnostic approach and management of hereditary and acquired HA are described. The hereditary hemolytic anemia (HHA) can be classified according to the pathogenesis into three types: RBC membrane defects, hemoglobinopathies, and RBC enzymopathies. Clinical characteristics, laboratory findings and molecular defects of these three types are presented briefly. In Korea, HHA due to the RBC membrane defect, hereditary spherocytosis had been reported often but HHA due to hemoglobinopathies and RBC enzymopathies had been thought to be relatively rare. With recent development in the molecular diagnosis, β thalassemia, mostly heterozygote, G6PD and pyruvate kinase deficiency have been reported with gene characterization. If the patients with microcytic hypochromic anemia show unproportionally low MCV or MCH or refractory to the iron therapy, hemoglobin electrophoresis and gene analysis for thalassemia or other unstable hemoglobinopathies need to be done accordingly. The global movement of the population especially from the region prevalent of hemoglobinopathies or enzymopathies to Korea warrants considering broad spectrum of etiology for the diagnosis of HHA. Acquired HA resulting from extracellular factors such as autoimmune HA from warm antibody, cold agglutinin and paroxysmal cold hemoglobinuria as well as nonimmune HA are described briefly. (*Korean J Pediatr* 2007;50:511-518)

Key Words : Hereditary hemolytic anemia, RBC membrane defect, Hemoglobinopathy, RBC enzymopathy, Autoimmune hemolytic anemia

서 론

용혈성 빈혈은 적혈구가 말초혈액 내에서 정상적인 수명인 110-120일 보다 빨리 파괴되어 순환 혈액에서 제거 되므로써 일어나는 빈혈이다. 적혈구가 조기 파괴되면 골수 기능이 증가하게 되고 망상 적혈구 수가 증가하게 되는데, 골수의 생산 능력보다 파괴가 더 많으면 빈혈이 생기게 된다. 출혈이나 조혈 억제 투여 없이 망상 적혈구 수가 증가된 경우에는 반드시 용혈을 고려해야 한다.

용혈 빈혈은 조기 파괴의 원인, 파괴 장소, 증상 발현 시기에 따라서 분류를 할 수 있다. 즉 적혈구 자체 이상으로, 적혈구 막, 효소 또는 혈색소 이상에 의한 것과, 적혈구 외 요인으로 자가형

체, 물리적 요인 또는 혈장에 의한 것으로 나눌 수 있으며, 혈관 내와 혈관 외 용혈로 나눌 수도 있고, 선천 또는 유전과 후천 용혈로 나눌 수도 있다.

이 글에서는 소아에서 주로 진단되는 유전과 후천 용혈빈혈에 대한 원인, 임상양상, 진단 및 치료방법 등을 기술하고자 한다.

유전 혹은 선천 용혈빈혈 (hereditary or congenital hemolytic anemia)

유전 용혈빈혈은 대부분 적혈구 자체의 결함, 즉 적혈구 막, 혈색소의 이상, 그리고 적혈구 막을 유지하는데 필요한 효소 결핍에 의하여 생길 수 있다. 우리나라에서 보고된 유전용혈빈혈은 적혈구 막의 이상에 의한 것이 대부분이며 그 중 가장 많은 것이 유전구형적혈구증 이고, 혈색소 이상이나 효소 결핍에 의한 경우는 상대적으로 드문 편이다¹⁾. 그러나 최근에는 임상 및 분자진단, 유전자검사를 통하여 혈색소 이상이나 효소 결핍에 의한 용혈빈혈의 진단이 발전, 가능하게 되어 이에 대한 보고가 증가하는 추세이다²⁻⁶⁾.

접수 : 2007년 4월 8일, 승인 : 2007년 4월 29일

책임저자 : 하정옥, 영남대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence : Jeong Ok Hah, M.D.

Tel : 053)620-3531 Fax : 053)629-2252

E-mail : johah@med.yu.ac.kr

1. 적혈구막 질환(red cell membrane disorder)

적혈구막은 지질과 단백질로 구성되어 있는데, 적혈구막 골격을 이루는 단백질 중 핵심을 이루는 단백질이 유전자 이상으로 적혈구막 구조에 유전적 결함이 생기면, 적혈구 표면적/용적의 비가 감소하여 변형 능력이 감소, 유연성이 상실되며 형태학적 이상을 보이고 비장에서 조기에 적혈구 용혈이 일어나게 된다.

1) 유전구형적혈구증(hereditary spherocytosis)

적혈구막의 이상으로 생기는 유전용혈빈혈의 원인 중 가장 흔한 것이다³⁾. 주로 상염색체 우성 유전이나, 약 25%에서 돌연변이 또는 상염색체 열성에 의하여 발생되며 이 경우에는 가족력이 없다. 스펙트린, ankyrin, 단백질 4.2, band 3 등의 결함으로 인하여 구형(sphere)을 보이며, 이 구형 적혈구는 양이온에 대한 투과력, ATP 이용과 해당대사(glycolysis)가 증가하며 탄력성이 적어 비장 통과 시에 쉽게 파괴, 용혈이 일어나게 된다.

① 임상 증상

창백, 황달, 비장비대, 성장장애 등이 나타날 수 있는데, 이러한 증상은 용혈의 정도, 골수의 보상기능, 간의 대사 능력에 따라 나타나는 시기와 임상양상이 다르다. 심한 경우, 신생아기에 빈혈과 고빌리루빈혈증을 일으킬 수도 있으며, 용혈이 경하면, 어른이 될 때까지 증상이 없는 경우도 있다. 만성적인 용혈로 인하여 골수기능이 지속적으로 증가되면 두개골의 판간층(diploe)과 다른 뼈의 수질(medulla)이 확장될 수 있다. 비장비대는 대개 영아기 이후에 나타나고, 색소성 담석의 발생이 증가하며 10세가 지나면 급격히 증가하여 비장절제술을 받지 않으면 50% 정도에서 발생하지만 대부분 증상은 없다. 용혈위기(hemolytic crisis)와 골수무형성위기(aplastic crisis)가 합병증으로 생길 수 있다. 용혈위기는 대개 6세 이하의 소아에서 바이러스 감염 후 황달, 비장비대, 빈혈, 망상적혈구 증가가 평소보다 일시적으로 더 심해지는 경우로서 대부분 치료 없이 좋아지지만 수혈이 필요할 수도 있다. 골수무형성위기는 parvovirus B19 감염으로 인하여 골수의 적혈구 조혈모세포가 선택적으로 억제되어 생기는 위기로, 심한 빈혈이 있는데도, 망상적혈구는 감소되며, 고박출성 심부전, 저산소증, 심혈관 허탈로 인하여 사망할 수도 있는 위험한 합병증이다^{2, 7, 8)}.

② 검사 소견

혈색소는 대개 6-10 g/dL 이고 정상일 수도 있으며 망상적혈구가 증가하고 고빌리루빈혈증이 나타난다. 말초혈액조건에서 특징적인 구형적혈구와 다염성 망상적혈구가 증가하고 평균적혈구용적(MCV)은 정상이거나 약간 감소되고, 평균적혈구혈색소농도(MCHC)는 간혹 증가되어 있다. 간접 빌리루빈이 증가하고, 합도글로빈이 감소하며 담석이 생긴다. 삼투압취약성검사가 진단에 도움이 된다. 삼투압 취약성의 증가는 질환의 심한 정도와 관련이 있어서, 경한 경우에는 정상소견을 보일 수도 있는데, 이때는 포도당 첨가 및 미 첨가 상태에서 37℃, 보육기에 24-48시간 항온 보관 후 용혈 정도를 비색법으로 측정하는 자가용혈검사

(autohemolysis)를 시행하면 보완할 수 있다. 정상 적혈구는 용혈이 4% 이하인데 비하여 구형적혈구증에서는 10- 50%로 용혈이 더 증가하는데, 포도당을 첨가한 경우 용혈의 정도가 정상과 같게 나타난다. 용혈 이상이 포도당 첨가로 교정되지 않을 경우에는 적혈구막 이상보다는 적혈구 대사 이상일 가능성이 많으므로 이에 대한 검사를 시행할 필요가 있다. 겔 전기영동과 농도계 분석을 이용하여 적혈구막의 특정 단백질 이상을 80% 정도에서 밝혀 낼 수 있다^{7, 8)}.

③ 감별 진단

다른 원인으로 구형적혈구가 증가한 경우에 감별진단이 필요한데, 주로 적혈구 항체와 연관된 면역용혈빈혈이 있을 때로서, 이 경우에는 직접 콕스 검사가 양성이다. 가족 중에 빈혈이나 비장절제술을 받은 가족력이 있을 때도 감별진단에 도움이 된다. 심한 화상, clostridium 패혈증, Wilson병이 있을 때도 일시적인 용혈빈혈과 같이 구형적혈구가 나타날 수 있다^{7, 8)}.

④ 치료

용혈위기와 골수무형성위기가 합병증으로 생길 수 있다는 것을 반드시 보호자에게 주지 시켜야 한다. 이차적으로 발생하는 엽산부족을 방지하기 위하여 비장절제술 전에는 엽산 0.5-1.0 mg/일을 투여해야 한다. 비장절제술이 가장 좋은 치료법인데, 복강경을 이용할 수도 있고 부분 비장절제로 증상의 호전과 동시에 비장의 탐식과 면역기능도 보존할 수 있다는 보고가 있다. 패혈증의 위험 때문에 5-6세 이후, 그러나 담석이 발생하기전인 10세 이전에 시행하는 것이 좋다. 증상이 경하여 혈색소가 10 g/dL 이상, 망상적혈구 수가 10% 미만일 때는 비장절제를 권하지 않고, 증상이 심하여 수혈에 의존하면서 합병증이 조기에 나타날 때에는 5세 이전에도 시행할 수 있다. 비장절제 이전에 피막성 세균인 폐렴구균, B형 헤모필루스, 수막구균에 대한 예방접종을 하고 수술 후에도 예방적으로 페니실린을 경구투여 하여야 한다^{7, 8)}.

2) 유전타원형적혈구증(hereditary elliptocytosis)

우리나라에서는 흔치 않은 질환이며, 스펙트린, 단백질 4.1, glycophorin C 등의 결함으로 발병한다. 유전타원형적혈구증과 이와 연관이 있는 유전열성변형적혈구증은 골격구조 이상부위가 여러 가지가 있으므로 임상적, 생화학적, 유전학적으로 다양하게 나타나, 무증상 보인자로부터 심한 용혈로 신생아기부터 용혈빈혈을 일으키기도 한다. 상염색체 우성 유전되며 자연적 돌연변이율이 높다. 유전열성변형적혈구증은 상염색체 열성 유전되는 것으로 추정된다. 대부분 증상을 보이지 않고 약 10-15%에서만 빈혈을 동반한 용혈현상을 보여, 우연히 혈액검사에서 발견되는 경우가 많다. 만성용혈이 있는 환자들은 구형적혈구증에서 나타나는 임상소견과 비슷하여 골 변화가 나타나고 담석증이 올 수 있으며, 골수무형성위기도 보고되고 있다. 가장 심한 형태가 유전열성변형적혈구증가증으로 중등도 내지 중증의 용혈현상을 나타내며 비장비대, 빌리루빈 증가 및 황달을 동반하게 된다. 말초혈액도말표본에서 타원모양의 적혈구가 15% 이상 나타나면 진단할 수 있으며 치료는 유전구형적혈구증과 동일하다²⁾.

이외에도 적혈구막 골격의 결함으로 인한 유전용혈빈혈에는 적혈구 central pallor의 모양이 길게 입모양을 한 유전유구적혈구증(hereditary stomatocytosis)과 적혈구가 위축되거나 무딘 툽날 모양을 한 유전진조적혈구증(hereditary xerocytosis)이 있다.

2. 혈색소이상(Hemoglobinopathies)

정상 혈색소는 헴(heme)과 글로빈(globin)으로 구성되고, 글로빈은 α 와 α , β 와 β , 두 쌍의 폴리펩티드 사슬로 이루어지며, 출생 후에는 혈색소 A($\alpha_2\beta_2$), 혈색소 F($\alpha_2\gamma_2$)와 혈색소 A₂($\alpha_2\delta_2$)가 나타나는데, 이 중에 한 개의 아미노산 배열이 뉴클레오티드의 대치, 결손, 삽입 등의 구조이상으로 바뀌면 혈색소이상증을 일으키게 된다.

유전성 혈색소질환은 지중해빈혈증후군과 비정상혈색소증으로 나눌 수 있으며, 지중해빈혈증후군은 혈색소를 구성하는 글로빈 사슬의 결핍에 의한 양적인 불균형에 의하여 발생하고, 비정상혈색소증은 글로빈사슬의 구조적 이상에 의하여 발생하게 된다.

1) 지중해빈혈증후군

전령(messenger) RNA 이상으로 인하여 혈색소 폴리펩티드 사슬 생성에 이상이 생겨, 글로빈사슬의 결핍에 의하여 두 종류의 글로빈 사슬에 양적인 불균형이 생김으로써 발생하는 유전성 저색소성 빈혈로 여러 가지 형태가 있다.

다발지역은 지중해 연안, 동남아시아, 아프리카 일부, 인도, 중국 등이나, 전세계적으로 발생하고 있으며, 세계인구의 이동으로 발생지역이 확산되고 있는데, 우리나라에서도 적지 않게 보고되고 있다^{2, 4, 9-11)}.

(1) β 지중해빈혈증후군

β 글로빈 유전자가 점돌연변이 혹은 일부 결실되어, β 글로빈이 α 글로빈에 비하여 양적으로 부족하여 발생한다. 점돌연변이는 약 200 종이 알려져 있고¹²⁾, 열성유전을 하는데, 일부 돌연변이는 상염색체 우성 유전하며, 이형접합체이면서 중간 정도의 심한 임상증상을 나타낸다. β 지중해빈혈증의 단백질 표현 대립 유전자에는 β^0 와 β^+ 2가지가 있는데, 전자는 β 글로빈사슬의 생산이 완전히 되지 않는 형이고, 후자는 그 생산이 일부 감소된 형이다.

① 임상 증상

심한 증상을 나타내는 중증부터 무증상인 보인자까지 다양하게 나타날 수 있다. 중증인 경우, 생 후 수개월부터 빈혈이 나타나는데, 혈색소가 2-3 g/dL로 낮아 창백하고, 철분 침착과 황달로 인하여 얼굴이 노랗색이 되며, 간비대, 성장지연, 당뇨병, 심질환 등이 합병 될 수 있다. 골수의 수질과 골수 외 조혈이 증가하여 뼈가 얇아지고 병적 골절의 위험이 증가하며, 얼굴과 머리의 골 형성이 특이해진다. 농축혈을 4-5주마다 수혈해 줌으로써 혈색소를 10 g/dL 이상으로 유지시키면 정상적으로 성장할 수 있으나, 반복되는 수혈로 인해 철분이 조직 내에 침착하여 간, 심장, 내분비계에 이상이 생기므로 이를 예방하기 위해서는 킬레이

트요법으로 과도한 철분을 체외로 배설시켜야 한다. 철분제거 치료를 받지 않으면 20대에 주로 심부전으로 사망하게 된다. 중간 지중해빈혈증인 경우, 발병 연령이 중증인 경우보다 늦으며, 혈색소는 정상보다 2-3 g/dL 정도 낮은 편으로 수혈 없이도 혈색소는 6 g/dL 이상을 유지한다. 비장비대를 동반하고 철분이 조직 내 침착한 증상이 나타날 수도 있는데 이는 철분 흡수가 장에서 증가되기 때문이다. 중간 지중해빈혈증은 상염색체 우성 유전하는 β 지중해빈혈증, β 지중해빈혈증 이형접합체에서 α 글로빈 유전자가 증가 되어 있는 경우, β^+ 지중해빈혈증 대립유전자의 동형접합체 등의 유전요인으로 발생할 수 있다. 경증인 경우, 대부분 증상이 없고 약한 빈혈을 보일 수 있으며 비장비대도 드물다⁹⁻¹¹⁾.

② 검사 소견

중증인 경우, 혈색소가 2-3 g/dL로 낮고, 망상적혈구는 증가하며, 말초혈액도말검사에서 심한 소구성 저색소성 적혈구, 적혈구 변형 부동증, 표적세포, 호염기 반점이 나타난다. 간접 빌리루빈이 증가하고, 합도글로빈이 감소하며, 체내 철분이 증가하고, 당뇨나 감산선기능 이상을 보이기도 한다. 혈색소 전기영동에서, β^0 지중해빈혈증 동형접합체의 경우, 정상 Hb A₂는 없고 Hb F와 Hb A₂만 있고, β^+ 지중해빈혈증인 경우, Hb A는 다양하게 나타나고 Hb F는 10-90%를 차지하며 Hb A₂는 진단적 가치가 없다. β 지중해빈혈증 이형접합체는 빈혈이 경한데, 빈혈에 비하여 심한 소구성, 저색소성을 보이며 Hb A₂는 3.5-5.5%로 약간 증가하여 중요한 진단기준이 된다. Hb A₂가 증가하지 않는 β 지중해빈혈증 이형접합체가 있는데 이 경우에는 α 지중해빈혈증 이형접합체와 감별이 어렵다. 분자진단검사로 DNA분석을 하여 유전학적 원인을 규명할 수 있다⁹⁻¹¹⁾.

(2) $\delta\beta$ 지중해빈혈증, $\gamma\delta\beta$ 지중해빈혈증, 유전성 태아혈색소 지속 증후군(hereditary persistence of fetal hemoglobin, HPFH)

이 질환들은 β 와 α 글로빈은 감소하고 γ 글로빈은 증가하는 것이 특징이다. 분자유전학적으로, β 와 δ 글로빈 유전자의 결실($\delta\beta$ 지중해빈혈증), β , δ 와 γ 글로빈 유전자의 결실($\gamma\delta\beta$ 지중해빈혈증), γ 글로빈 유전자 프로모터의 점돌연변이(HPFH) 등 다양한 원인에 의해 발생한다. HPFH는 대부분 증상은 없고 혈색소 수치와 적혈구 지수도 정상이나 혈색소 F가 약 30%까지 증가한다⁹⁻¹¹⁾.

(3) α 지중해빈혈증후군

α 지중해빈혈증은 α 글로빈이 γ 글로빈(태아기)이나 β 글로빈(생 후)에 비해 양적으로 부족하여, 과잉의 γ 및 β 글로빈이 γ_4 tetramer, β_4 tetramer를 형성하여 발생하는데, 대부분 유전자의 결실에 의하여 일부 점돌연변이에 의하여 발생한다. 이들 γ_4 tetramer나 β_4 tetramer는 용해성으로, 골수에 심한 침전은 없고 비효율적인 적혈구 생성은 심하지 않아서 적혈구막의 손상과 비장폐쇄로 인하여 용혈이 되고, 혈색소의 생산이 적어 빈혈이 생긴다.

임상 및 검사소견은 다양하게 나타나, 태아기에 사망하는 경우부터 무증상인 보인자까지 있다. Hb Bart's($\gamma 4$ tetramer) 수증 증후군은 심한 빈혈로 태아 때 사망한다. Hb H병($\beta 4$ tetramer)은 중등도의 α 지중해빈혈증으로, 지중해 연안, 중동, 동남아에 많으며, 중등도의 빈혈과 비장비대를 보이지만, 대부분 수혈은 필요하지 않고, 감염이 있을 때 심한 용혈이 생길 수 있다. 혈색소는 6-8 g/dL, 중등도의 망상적혈구 증가를 나타내며, brilliant cresyl blue 염색에서 Hb H 침전에 의하여 생긴 골프공 모양의 많은 봉입체를 볼 수 있다. 혈색소 전기영동검사서 Hb A가 가장 많고, Hb H는 5-40%, Hb A₂는 정상이거나 약간 감소한다. α 지중해빈혈증 보인자는 혈색소가 정상이거나 약간 낮으며, 혈색소 전기영동검사는 정상 소견을 보인다⁹⁻¹¹⁾.

(4) 지중해빈혈증의 치료

중증 β 지중해빈혈증에서는 정기적으로 수혈과 철분 킬레이트요법을 받아야 한다. 비장기능항진증이 있을 때는 비장적출을 고려한다. 골수이식이 완치 가능한 가장 좋은 치료법이다. 또한 결합이 있는 유전자를 대체하는 유전자치료에 대한 연구도 진행 중이며, 감소된 β 글로빈을 보충하기 위해 약물치료로 5-azacytidine, hydroxyurea 등을 사용하여 γ 글로빈 유전자를 활성화 시키는 연구도 진행 중이다⁹⁻¹¹⁾.

(5) 우리나라의 지중해빈혈증후군

우리나라에서도 지중해빈혈증이 보고되고 있는데, 유병률은 0.1% 이하로 추정된다. β 글로빈 유전자의 돌연변이는 다양하며 유병률이 높은 지역에 비해 상염색체 우성 유전의 비율이 높다. α 지중해빈혈증은 아직 확실한 양상이 규명되지 않았으나, β 지중해빈혈증과 유사할 것으로 생각된다. 다음과 같은 경우에는 지중해빈혈증후군을 의심해야 한다: ① 소구성빈혈 중 빈혈정도에 비해 MCV나 MCH가 심하게 낮은 환자, ② 철분치료로 회복되지 않는 소구성 빈혈 환자, ③ 비전형적인 소구성 빈혈 환자, ④ 원인 불명의 용혈빈혈 환자. 이러한 환자에서 지중해빈혈증이 의심이 되면 혈색소 전기영동검사를 시행: ① MCV, MCH가 심하게 낮고, Hb A₂가 높다면 β 지중해빈혈증 유전자 검사를 시행; ② MCV, MCH가 심하게 낮고, Hb A₂가 정상이면서 다른 흔한 빈혈이 배제되면, α 지중해빈혈증을 의심하여 Hb H 검사와 α 글로빈 유전자검사를 시행, 만약 결과가 음성이면 $\delta \beta$ 지중해빈혈증, $\gamma \delta \beta$ 지중해빈혈증, 정상 HbA₂ β 지중해빈혈증 등을 의심함; ③ MCV, MCH와 Hb A₂는 정상이거나 감소하고, Hb F만 높으면 $\delta \beta$ 지중해빈혈증과 HPFH를 의심할 수 있다. 이러한 임상, 전기영동법 및 분자진단검사로 지중해빈혈증을 진단하고, 적절한 치료와 증상의 관리 및 유전상담을 시행하여야 한다^{2, 4)}.

2) 비정상혈색소증

불안정혈색소병이란 혈색소구조이상으로서 헵과 글로빈사슬 사이의 정상적인 결합이 파괴되어 혈색소의 용해도가 저하되고 글로빈사슬내 아미노산기가 산화에 대한 민감성이 증가하여 용혈이 발생하는 경우로서, 선천 Heinz소체(body)용혈빈혈로도 불린

다. 약 130종 이상의 드문 불안정혈색소가 보고되었으며, 혈색소 변이의 약 75%는 β 글로빈사슬의 이상에 의한다. 한국인에서 보고된 혈색소이상증에는 불안정혈색소병으로 Hb Southampton [$\beta 106(G8)Leu \rightarrow Pro$]과 Hb madrid [$\beta 115(G17)Ala \rightarrow Pro$], 무증상의 혈색소 변이형으로 Hb G Coughatta [$\beta 22(B4)Glu \rightarrow Ala$]와 Hb Queens [$\alpha 34(B15)Leu \rightarrow Arg$]가 있고, Hb M 변이형으로 Hb M Saskatoon [$\beta 63(E7)His \rightarrow Tyr$]이 있다^{2, 12)}.

Hb C($\alpha 2\beta^{26Glu \rightarrow Lys}$)는 β 글로빈사슬의 여섯 번째 위치의 글루탐산이 라이신(lysine)으로 치환되고, Hb DLos Angels와 Hb DPunjab을 포함한 Hb D는 β 글로빈사슬의 121번째 글루탐산염(glutamate)이 라이신으로 치환되어 발생하고, Hb E는 β 글로빈사슬의 돌연변이 $\alpha 2\beta^{26Glu \rightarrow Lys}$ 에 의하여 발생하며 동남아시아에서 흔히 발생한다^{12, 13)}.

불안정혈색소는 보통 상염색체 우성 유전하며 무증상부터 중증 만성용혈빈혈까지 다양한 증상이 나타나는데, 빈혈의 심한 정도는 혈색소 변이형 및 변이된 혈색소 양에 의하여 결정된다. Hb C는 적혈구 분절(fragmentation)에 의하여 소구형적혈구증가증(microspherocytosis)이 발생하며, 동형접합체의 경우 비장비대, 복통, 혈관장애를 동반하는 경한 빈혈을 보인다. Hb D는 주로 무증상의 이형접합체로 나타나며, Hb I 동형접합체의 경우 심한 작은적혈구증(microcytosis)과 저혈색소증(hypochromia)을 동반한 경한 빈혈을 보인다. 임상증상은 산화제나 감염에 의하여 악화될 수 있다^{2, 13)}.

말초혈액도말검사에서 변형적혈구, 다염성, 유핵적혈구 및 표적적혈구가 관찰되고, methyl violet 염색 같은 초생체염색 후 적혈구내 혈색소 침전물인 Heinz 소체를 관찰할 수 있다. Isopropanol 침전검사와 열변성시험을 이용하여 불안정혈색소를 진단할 수 있으며, glycerol lysis time(GLT1/2)을 측정하여 β 지중해빈혈증소질과 감별할 수 있다. 혈색소 전기영동검사는 isoelectric focusing법이 더 권장되며, Hb A₂와 Hb F를 정량함으로써 진단할 수 있다. 확진은 제한효소분석, 혈색소단백분석, DNA 염기순서분석을 포함한 분자생물학적 검사로 할 수 있다. 무증상의 혈색소 변이형인 경우, 당뇨병 환자에서 Hb A1c 검사 시 주의가 필요하다^{2, 13)}.

Hb D와 Hb E는 대부분 치료가 필요 없으며, Hb C의 경우 특이한 치료 방법은 없으나 심한 비장 통증이 동반되는 경우에는 비장적출술을 시행한다. 증상을 악화시킬 수 있는 산화제나 감염에 노출되지 않도록 주의하고, 반복적 수혈과 킬레이트트와 및 엽산 투여 등의 보존치료를 하며, 심한 용혈과 이차적 비장기능항진증이 있을 경우 비장절제술을 시행하나 근본적인 해결은 아니다. 골수이식, 유전자치료와 γ 글로빈사슬 합성유도치료제인 hydroxyurea, butyric acid 및 고용량의 EPO가 사용되고 있다^{2, 13)}.

낮적혈구(sickle cell) 질환은 주로 아프리카 적도 부근, 지중해 연안, 인도, 미국 흑인들에서 발병하는 상염색체 열성유전질환으로 상세한 기술은 생략한다.

3. 적혈구 효소 이상증(Red cell enzymopathies)

적혈구효소이상에 의해서 생기는 유전용혈빈혈은 유전구형적 혈구증과는 달리, 말초혈액도말검사에서 구상적혈구가 없고, 신선한 적혈구의 삼투압 취약성 검사가 정상이며 비장적출 후에도 부분적 반응만 보이고 대부분 열성 유전하는 특징이 있어서 유전비구상적혈구용혈빈혈 이라고도 한다.

적혈구의 정상적 기능과 유연한 형태변화를 위해서는 해당경로에서 생성되는 ATP가 유일하고 충분한 에너지원으로 알려져 있다. 당 대사 경로에는 혐기성인 Emden-Meyerhof(E-M)경로와 호기성인 육탄당일인산(hexose monophosphate, pentose) 단락이 있는데, 적혈구의 해당작용 속도는 육탄당키나아제(hexokinase), 인과당키나아제(phosphofructokinase)와 피루빈산염키나아제(pyruvate kinase, PK)와 같은 세 키나아제와 NAD와 ADP의 이용 가능성에 의하여 조절 된다. 해당대사 경로에 필요한 효소 중 하나라도 결핍되면 용혈이 생길 수 있다. PK와 G6PD 결핍증은 세계적으로 드물지만 유전비구상적혈구용혈빈혈 중 가장 흔한 것으로 수백 가족에서 보고되었으며, 국내에서는 G6PD 결핍증이 20여례, PK 결핍증이 한 가족에서 보고되었다^{2, 5, 6, 14, 15}.

1) pyruvate kinase(PK) 결핍증

PK결핍증은 상염색체 열성 유전하며 PK 유전자는 염색체 1q21에 위치한다. PK 효소는 E-M 대사과정에서 ATP를 합성하는 두 가지 단계 중 하나에 관여하는 매우 중요한 효소로서, 인페놀피루빈산염(phosphoenolpyruvate)을 피루빈산염(pyruvate)으로 전환하는 촉매작용을 한다. PK 결핍 시에는 고 에너지원인 ATP 생성에 장애를 초래, 적혈구 생존기간이 단축되어 용혈빈혈이 생기게 된다.

PK결핍증은 특별한 증속이나 지역에 따른 발생의 차이는 없는 것으로 보고되고 있으며 우리나라에서도 최근 한 가족에서 보고되었다⁶⁾.

① 임상 증상

경한 용혈빈혈로부터 심한 용혈로 수혈에 의존해야 하는 경우까지 다양하며, 대개 영유아기 혹은 어린 소아기에 진단이 된다. 신생아기에는 흔히 교환수혈이 필요하지만 그 이후에는 중등도 정도의 만성적인 용혈빈혈, 황달, 경증 혹은 중등도의 비장비대가 있고 간혹 성인이 되어서 담석증이 생기는 경우도 있다. 비교적 낮은 혈색소 농도에도 PK결핍증 환자가 잘 견디는 것은, PK가 결핍되면 2,3-DPG가 고농도를 나타내어 혈색소의 산소 친화도를 감소시켜서 말초조직에 산소 공급량을 증가시켜 주기 때문이다. 성장과 발달은 대개 정상이며, 성장이 지연된 경우 비장적출 후에는 정상이 된다^{2, 14, 15)}.

② 진단

만성 용혈빈혈이 있는 환자에서 콕스 검사가 음성이고, 말초혈액도말검사에서 구상적혈구나 확실한 적혈구 형태 이상이 없고, 신선한 적혈구의 삼투압 취약성 검사가 정상이며, 혈색소 이상이

없는 경우에 적혈구효소이상에 의한 용혈빈혈을 의심하게 된다. 특히 자가용혈검사에서, 검사 전에 당을 첨가 했을 때도 용혈이 감소되지 않거나 오히려 증가하는 현상을 나타낼 수 있다. 정구성, 때로는 망상적혈구가 증가되어 대구성 빈혈을 보이는데, 말초혈액도말검사에서 무딘톱날적혈구가 보일 수 있다. 확진은 분광광도계를 이용한 PK 효소 정량측정으로 할 수 있다. 효소 결핍된 적혈구는 순환계에서 즉시 제거되므로 경한 결핍증인 경우에는 진단이 잘 안될 수도 있다. 부모, 형제들을 검사하여 이종 접합보유자 인지 확인할 필요가 있으며, 최근에는 유전자분석으로 환자, 보인자 진단 및 산전진단이 가능하다^{2, 14, 15)}.

③ 분자 유전학

PK는 인체에서 4가지 동종효소가 있는데 이 중, L(간)-형과 R(적혈구)-형은 두 조직특이 촉진제의 영향을 받아 PKLR 유전자에 의하여 부호화(encode)되며, PKLR 유전자에 돌연변이가 일어나면 PK 결핍 용혈빈혈이 생기게 된다. 200개 이상의 PK 대립유전자가 DNA 수준에서 분석 되었으며, 그 결과 130개 이상의 돌연변이를 찾아내게 되었다. 최근 국내에서 진단된 PK 결핍이 환자에서 발견된 새로운 돌연변이는 엑손 9에서 1231GGC →AGC로 새로운 동종접합 과오 돌연변이(homozygous novel missense mutation)를 일으켜 한 개의 아미노산이 Gly411 →Ser로 대체된 것으로 'PK Daegu(대구)'로 명명 되었다. 이 환자에서는 근친 결혼한 가족이 없으며, 부모가 모두 1231G →A 이종접합 돌연변이를, 환자는 동종접합 돌연변이를 나타낸 사실로 미루어 보면 한국인에서 1231A가 매우 드문 것은 아닐 것으로 추정된다⁶⁾.

④ 치료

중증인 경우에는 주기적인 농축적혈구 수혈과 엽산 보충이 필요하며, 비장적출은 가능하면 5-6세 이후에 시행하는데, 비장적출 후에는 수혈량이 줄어들고, 어느 정도 빈혈이 교정 되나, 말초혈액도말검사에서 무딘톱날적혈구는 더 증가된다^{2, 14, 15)}.

2) 포도당-6-인산탈수소효소(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 결핍증

G6PD 결핍증은 적혈구효소결핍증 중에서 가장 발생빈도가 높은 것으로 전 세계적으로 분포되어 있으나, 특히 지중해 연안 국가, 아프리카 및 중국 남부에서 많이 발생하며, 우리나라에서는 20여 예가 보고되었다^{2, 5)}.

G6PD는 HMP 단락에서 포도당-6-인산이 6-인산글루콘산염으로 변화되면서 보조 효소인 NADP가 환원되어 NADPH가 되는 과정에 작용을 하는데, G6PD가 결핍되면 NADPH가 생성될 수 없고 글루타치온(GSH) 대사로 시작 될 수가 없다. 따라서 적혈구 내의 GSH가 NADPH에 의하여 환원GSH가 되어야 이 GSH가 감염이나 특정 약물에 의하여 적혈구내에 생성되는 산화제를 중화시키는 역할을 할 수 있다. G6PD 결핍된 적혈구 내에서는 특히 과산화(O₂-)나 과산화수소 같은 산화제가 축적되며, 이 산화제에 의해서 혈색소가 산화되어 메트헤모글로빈으로 되고, 더 진행하면 술프헤모글로빈이 되어 침전, 응집되어 'Heinz

소체를 형성, 이 소체들이 적혈구 막 주위에 부착되어 용혈을 일으키게 된다^{2, 14, 15)}.

① 생화학적 변형 및 분자유전학

G6PD 유전자는 13개의 엑손을 가지고 Xq28에 위치하고 있으며 성염색체 열성유전을 하므로 주로 남성에 발생하나 드물게 여자에서도 나타날 수 있다. 생화학적으로 검사된 변형은 약 400가지, 분자유전학적으로 확인된 변이는 약 150개 이상이 보고되었다^{14, 15)}. 이러한 변형들은 생화학적 성질은 다르나 효소로서의 작용은 정상으로 임상적인 장애는 일으키지 않는다. 국내에서는 점 돌연변이로 1139번째 염기 thymidine이 cytosine으로 바뀐 G6PD Riley와, 1159번째 cytosine이 thymidine으로 바뀐 G6PD Guadalajara가 최근 보고되었다⁵⁾.

② 임상 증상

G6PD 결핍이 있더라도 평상시에는 대부분 증상이 없고 극소수의 환자에서 만성 용혈 빈혈을 나타낸다. 무증상 환자가 감염이 되거나, 산혈증 및 약물에 노출이 되면 용혈현상을 일으키게 되는데, 용혈 정도는, 산화제의 강도, G6PD 효소의 종류, 성(sex), 종족에 따라 차이가 있으나, 일반적으로 중등도의 용혈을 일으킨다. 흔히 용혈을 일으키는 약물은 아스피린, phenacetin, 설파제, 항말라리아제, 나프탈렌 같은 화학물질 등이 있다. 적혈구효소결핍증 중 신생아에 용혈과 황달을 일으키는 가장 흔한 원인이 되며, G6PD결핍이 있는 신생아가 감염, 저산소증, 탈수에 의한 산혈증이 생기거나 약물에 노출되었을 때, 용혈이 일어나며, 교환수혈을 요하기도 한다^{2, 14, 15)}.

③ 진단

용혈성 빈혈로 헤모글로빈혈증, 헤모글로빈뇨증과 황달이 있는 환자에서 콕스 검사가 음성이고 감염이나 원인 약물을 복용한 병력이 있는 경우, G6PD를 의심해 봐야 한다. 용혈은 주로 산화성 약제 복용 24-48시간 후 나타나며, 말초혈액도말검사서 수포를 가진 적혈구, 구상 적혈구, 세편(fragment) 적혈구 등이 관찰되며, brilliant cresyl blue 특수염색 상 Heinz소체가 나타난다. 확진은 G6PD 효소 정량검사로 할 수 있는데, 10% 이하이며, 메틸렌블루 변색, 메트헤모글로빈 환원으로 선별검사를 할 수 있다. 용혈이 급격히 진행될 때에는 위 음성으로 결과가 나올 수 있으며, 가족검사로 보인자 및 G6PD 결핍 형제를 미리 진단하는 것이 중요하다^{2, 14, 15)}.

④ 치료

특수한 치료법은 없으며, 급격히 심한 용혈성 빈혈이 있는 경우, 농축적혈구 수혈이 필요하다. 원인 약물 복용을 즉시 중단하고, 이 후 원인 약물에 노출되는 것을 피하여 예방하는 것이 가장 중요하다. G6PD 결핍으로 인하여 만성 용혈빈혈을 보이는 경우에는 엽산을 보충하는 것이 필요하다. G6PD 결핍으로 인한 신생아 황달이 생긴 경우에는 다른 원인으로 인한 신생아 황달의 치료지침과 동일하다^{2, 14, 15)}.

**후천 용혈빈혈 : 적혈구 외 인자에 의한 용혈빈혈
(Hemolytic anemias resulting from extracellular factors)**

적혈구 내부의 특수 항원에 대한 항체 형성으로 인한 자가 면역역과 적혈구 외 인자에 의한 2차 용혈 빈혈로 대별해 볼 수 있으며, 신생아기의 Rh 또는 ABO 부적합에 의한 빈혈도 중요한 면역 용혈빈혈에 속한다.

1. 자가 면역 용혈 빈혈(Autoimmune hemolytic anemia)

1) 온난자가면역용혈빈혈(warm autoimmune hemolytic anemia)

자가 면역 용혈 빈혈은 이상 항체가 적혈구를 공격하여 적혈구가 조기 파괴되어 빈혈이 발생하며, 자가항체의 양, 적혈구 자가항원에 대한 항체의 결합력, 보체를 고정시키는 항체의 능력에 따라 적혈구 파괴가 일어나게 된다. 생체내 면역용혈은 항체에 의한 옅소닌화로부터 시작하는데, 적혈구 파괴는 순환 내에서 발생할 수도 있고(혈관내용혈), 간이나 비장에서 조직대식세포에 의해서 적혈구가 제거될 수도 있다(혈관외용혈). 대식세포가 옅소닌화된 적혈구를 완전히 포식할 수도 있고 대식세포 표면 위에 있는 단백질분해효소에 의해서 적혈구막의 일부가 손실되면서 구상적혈구를 만들 수도 있다¹⁶⁾.

대식세포에 의한 용혈이 자가면역용혈빈혈의 주된 원인이지만 항체의존성세포용해를 일으키는 세포독성립프구(자연살해세포)에 의해서도 용혈이 생길 수 있다.

원인은 대개 알 수 없는 특발형이며, 림프종, 전신 홍반 루푸스와 같은 질환과 관련하여 발생하는 2차형도 있으며, 약물에 의한 것이 약 20%를 차지한다. 약물에 의한 원인 중 페니실린이나 세팔로스포린은 hapten 기전에 의하여 적혈구 표면에 결합하고 약제에 대한 항체가 비장에서 파괴되도록 매개한다. 퀴닌이나 퀴니딘은 적혈구와 결합하지 않고 3중 복합체 기전(ternary complex)으로 약제와 적혈구 표면 항원과 이들을 인지하는 항체와 결합한다. 메칠도파는 기전은 알 수 없으나, 적혈구 표면 항원의 자가 항체를 자극한다^{17, 18)}.

① 임상 양상

급성형은 주로 2-12세 소아에 발병하며, 전신 질환과의 관련이 드물고, 선행하는 호흡기 감염 후, 식은땀, 창백함, 황달, 발열, 혈색소뇨증, 심한 비비대의 소견이 있으며, 스테로이드 제제에 반응하고 3-6개월 이내에 완전히 회복된다¹⁸⁾.

만성형은 영아와 12세 이상의 소아에 주로 발병하고 수개월 내지 수년 동안 용혈이 지속되며, 전신 질환과 관련이 있는 경우가 흔하고, 스테로이드 제제에 반응이 일정하지 않으며, 사망률이 약 10%나 된다¹⁸⁾.

② 검사 소견

빈혈, 망상 적혈구 증가가 있고, 말초혈액도말검사서 구상 적혈구 증가, 다염적혈구 증가, 분열적혈구, 유핵적혈구, 적혈구

포식 등이 나타난다.

쿠프스 검사(Coombs test)가 강한 양성인데, 이 검사는 적혈구 막에 부착된 IgG 항체 혹은 보체를 검출하는 직접항글로불린검사(direct antiglobulin test)이다. 이 IgG 항체는 35-40°C에서 작용하는데, 적혈구 표면에 붙은 항체의 수가 적으면 쿠프스 검사가 음성으로 나타나기도 한다. 이 경우는 '쿠프스 검사 음성' 또는 '비전형' 자가 면역 용혈 빈혈이라고 하며, PEG(polyethylene glycol)법 또는 직접 polybrene 수기법 등 특수한 방법으로 진단을 할 수 있다^{17, 18)}.

③ 치료

가능하면 원인을 제거해 주며, 빈혈이 심한 경우에는 수혈을 해 주는데, 적합한 혈액형을 정하기 곤란한 경우에는 반응이 가장 적은 혈액형으로 수혈을 해 줄 수 있다.

약물 요법으로는 프레드니손(1-2 mg/kg/일, 3회 분복)을 투여할 수 있는데, 프레드니손은 대식세포가 IgG, iC3b 혹은 C3b 피막적혈구를 제거하지 못하도록 하여 효과가 나타난다. 스테로이드 제제는 Fc 수용체의 발현과 기능을 모두 방해하여 혈구의 면역정소를 감소시키고, 투여 수주 후부터는 자가항체 생성도 줄일 수 있다.

정맥내 감마글로불린도 효과적이다. 제제에 용해되어 있는 IgG가 대식세포에 있는 Fc 수용체를 포화시킴으로써 IgG 피막적혈구의 수명을 늘릴 수 있다¹⁹⁾.

프레드니손이나 정맥내 감마글로불린에 효과가 없는 경우에는 다른 면역억제제를 사용할 수 있는데, danazol, 알킬화제(cyclophosphamide, chlorambucil)와 thiopurine등이 있으며 이 약물들은 B세포와 T세포 관여 면역계를 모두 억제하여 효과를 나타내나 골수억제 같은 부작용으로 인하여 소아에서는 잘 사용하지 않는다. 그 외에 키메라 항CD20 단클론항체인 리툭시맵(Rituximab)을 사용할 수도 있다^{17, 20)}.

약물 요법에 반응이 없는 경우에는 비장절제술이 필요할 수도 있는데, 비장절제로 적혈구를 파괴하는 주요 세망내피계인 비장을 제거하고 또한 많은 대식세포와 항체를 생성하는 B세포를 제거하는 효과도 있다. 그러나 감염의 위험에 대한 조치를 해야 한다.

2) 저온응집병(cold agglutinin disease)

저온응집병을 일으키는 항체는 낮은 온도(4-18°C)에서 작용하고 IgM항체이며 보체가 필요하다. 성인 적혈구 I 항원에는 반응이 잘 일어나나 제대혈로부터 얻은 적혈구 i 항원에는 잘 반응하지 않는다. Mycoplasma pneumoniae 감염이나 전염단핵구증 같은 바이러스 감염 시에 드물지만 항체가 증가하여 급성으로 저온응집병이 나타날 수 있다. 추위에 노출되면 혈관 내 용혈을 일으키며, 혈색소혈증, 혈색소뇨증의 소견을 나타낸다. 환자는 추위에 노출되지 않도록 피하고, 원인 질환을 치료해야 하며, 용혈이 심하면 면역 억제와 혈장 분만술이 필요하다¹⁶⁻¹⁸⁾.

3) 발작 한랭 혈색노증(paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH)

특이한 한랭 항체(cold antibody)인 Donath Landsteiner 용혈소(hemolysin)에 의하여 일어나는 용혈 빈혈로 P 항원과 잘 반응하며(anti-P specificity), 선천 또는 후천 매독과의 관련은 드물고 바이러스 감염 혹은 세균감염 후 소아에서 나타난다. 발병 정중연령은 5세이고 소아 면역 용혈 빈혈의 약 30%를 차지한다. 저온 노출시 일부 환자에서 발작혈색소뇨와 전신증상인 발열, 요통, 하지통, 복부경련, 경직이 나타난다. 반면에 바이러스 감염 후에 나타나는 PCH는 특징적으로 전신증상과 함께 전적혈관내용혈, 혈색소혈증, 혈색소뇨, 황달, 중증빈혈, 망상적혈구감소증, 신부전을 보이기도 한다. 대부분 2-3주경과 후 자연 회복되나 빈혈이 심한 경우에는 수혈이 필요하며, 환자를 따뜻하게 보온하고, 추위를 피해야 한다¹⁶⁻¹⁸⁾.

2. 기타 적혈구 외 인자에 의한 2차 용혈 빈혈

손상된 혈관을 통과하면서 물리적인 요인에 의한 적혈구 파괴는 용혈 요독 증후군, 혈전 혈소관 감소 자반병 등에서는 미세혈관에서 일어나고 Kasabach-Merritt 증후군 또는 인공 심판막에 의한 경우는 큰 혈관에서 일어난다.

분열 적혈구, 적혈구 분절, 다염 적혈구 증가증, 망상 적혈구 증가의 소견을 나타내며 2차 철결핍도 초래할 수 있다. 치료는 근본적인 질환의 치료가 선행되어야 하며 예후도 이에 좌우된다. 수혈된 혈액도 파괴되므로 일시적 효과만이 기대된다.

비장기능항진증이 있을 때도 적혈구를 포함한 혈액세포들의 파괴가 증가 하고, 화상, 요독증, 간질환, 세균감염에 의한 독소(toxin), 사독(venom), 그리고 Wilson병에서도 용혈을 일으킨다. 장기간의 행진이나 달리기를 오래하는 경우, 특히 딱딱한 바닥이나 얇은 신발을 착용하였을 때 일부에서 용혈빈혈이 발생 할 수 있다^{16, 21)}.

결 론

소아에서 발생하는 용혈빈혈은 정확한 진단을 함으로써 적절한 치료나 유전상담을 잘 할 수 있다. 유전적으로 발생하는 용혈 빈혈은 대부분 적혈구 자체의 결함으로 생길 수 있는데, 우리나라에서는 적혈구 막의 이상에 의한 것이 대부분이었으나, 최근에는 임상 및 분자진단, 유전자검사를 통하여 혈색소 이상이나 효소 결핍에 의한 용혈빈혈의 진단이 발전, 가능하게 되어 이에 대한 보고가 증가하고 있다. 또한 세계인구의 국가간 이동이 늘고 특히 혈색소 이상이나 효소 결핍에 의한 용혈빈혈의 발병률이 높은 지역에서 우리나라로 이동하는 인구가 꾸준히 늘어나고 있는 추세이다. 따라서 유전적으로 용혈빈혈이 있는 환자에서는 그 원인에 대한 감별진단을 더 폭넓게 고려하여 체계적인 검사를 시행, 정확한 진단과 이에 따른 적절한 치료 및 유전상담을 할 수 있도록 하여야 하겠다. 또한 후천성, 적혈구 외 인자에 의한 용혈

빈혈도 원인에 따라 치료방법이 달라지므로 정확한 진단 및 치료를 할 수 있어야 하겠다.

References

- 1) Ahn DH, Sohn KC, Kang IJ, et al. Statistical analysis of hemolytic anemia in Korea. *Korean J Hematol* 1991;26:445-61.
- 2) The Korean Society of Hematology. *Hematology*. Seoul, Korea: E*PUBLIC; 2006:101-24.
- 3) Lee YK, Cho HI, Park SS, Lee YJ, Ra EK, Ahn HS, et al. Abnormalities of erythrocyte membrane proteins in Korean patients with hereditary spherocytosis. *J Korean Med Sci* 2000;15:284-8.
- 4) Park SS, Lee YJ, Kim JY, Joo SI, Hattori Y, Cho HI, et al. β -Thalassemia in the Korean population. *Hemoglobin* 2002;26:135-45.
- 5) Lee GB, Lee SJ, Kim YJ, Kim SY, Kim HH, Cho B, et al. A case of G-6-PD Guadalajara. *Korean J Pediatr* 2004;47:210-3.
- 6) Park-Hah JO, Kanno H, Kim WD, Fujii H. A novel homozygous mutation of PKLR gene in a pyruvate-kinase-deficient Korean family. *Acta Haematologica* 2005;113:208-11.
- 7) Gallagher PG, Lux SE. Disorders of the erythrocyte membrane. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders;2003:560-684.
- 8) Segel GB. Hereditary spherocytosis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, PA:Saunders;2004: 1620-3.
- 9) Quirolo K, Vichinsky E. Hemoglobin disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders;2004:1623-34.
- 10) Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 2004:1319-65.
- 11) Weatherall DJ. The thalassemias. In: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perlmutter RM, Varmus H, eds. *The Molecular Basis of Blood Diseases*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders;2001:183-226.
- 12) Hemoglobin mutation database: <http://globin.cse.psu.edu/>
- 13) Beutler E. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2006:667-700.
- 14) Hirono A, Kanno H, Miwa S, Beutler E. Pyruvate kinase deficiency and other enzymopathies of the erythrocyte. Luzzatto L, Mehta A, Vulliamy T. Glucose 6-phosphate dehydrogenase. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. McGraw-Hill;2001: 4637-64, 4517-54.
- 15) Mentzer WC. Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. Luzzatto L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and hemolytic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. *Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders;2003:687-720, 721-42.
- 16) The Korean Society of Hematology. *Hematology*. Seoul, Korea: E*PUBLIC; 2006: 125-35.
- 17) Packman CH. Hemolytic anemia resulting from immune injury. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill;2006:729-50.
- 18) Segel GB. Hemolytic anemias resulting from extracellular factors. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders;2004:1638-40.
- 19) Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: Results in 73 patients. *Am J Hematol* 1993;44:237.
- 20) Sparling TM, Andricevic M, Wass H. Remission of cold hemagglutinin disease induced by rituximab therapy. *Can Med Assoc J* 2001;164:1405.
- 21) Segel GB. Hemolytic anemias secondary to other extracellular factors. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders;2004:1640.