

Diamond-Blackfan 빈혈: 6예 장기간 추적관찰보고

전남대학교 의과대학 화순전남대병원 소아과학교실, 순천 성가톨릭병원*

손영준* · 백희조 · 국 훈

= Abstract =

Diamond-Blackfan anemia: long-term follow-up of six cases

Young Jun Son, M.D.*, Hee Jo Baek, M.D., and Hoon Kook, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam National University Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju
St. Carollos Hospital*, Suncheon, Korea

Purpose : Diamond-Blackfan anemia (DBA) is a rare heterogeneous genetic disorder of infancy and early childhood. It is characterized by red cell aplasia, congenital anomalies, and a predisposition to cancer. Corticosteroids and red cell transfusions are the mainstays of therapy. We describe our experience of 6 cases of DBA that were encountered over a period of 16 years.

Methods : Medical records of 6 patients diagnosed to have DBA and admitted to the Chonnam National University Hospital between 1992 and 2008 were retrospectively reviewed.

Results : Three patients were males. The age at diagnosis ranged from 3 to 18 months (median, 5.5 months). Heart defects were observed in 4, polydactyly in 2, and strabismus in 1 patient. The median number of transfusions was 3 (range, 2-8). All patients responded to initial treatment with steroids and had a hemoglobin level ≥ 9 g/dL with a median of 12.5 days (range, 7-22 days). Three patients are currently not receiving steroid therapy. A minimum dose of oral prednisolone (<5 mg per day) was required to maintain hemoglobin ≥ 9 mg/dL in 3 cases. Red cell transfusion was infrequently required in 1 patient. In the median follow-up of 14 years, there was no development of malignancy. No significant side effects of steroids were found, except for short stature in 2.

Conclusion : The majority of DBA patients achieved complete response and under maintenance therapy with low dose of steroids. Close observation is needed to monitor steroid side effects, cardiac function, and development of malignancy. A nation-wide survey is necessary to further characterize this rare disease in Korean children. (Korean J Pediatr 2008 51: 1211-1216)

Key Words : Diamond-Blackfan anemia, Steroid treatment

서 론

Diamond-Blackfan 빈혈(Diamond-Blackfan anemia, DBA)은 주로 영아기 때 발병하는 비교적 드문 선천성 발육 부전성 빈혈(hypoplastic anemia)이다^{1, 2)}. 특징적으로 적혈구의 생산 장애와 함께 다른 혈액암 및 고형암으로 진행할 수 있으며 출생 시 신체적 기형을 동반할 수 있다. DBA는 1938년 처음으로 보고되었고^{1, 2)}, 진단 기준은 1976년 확립되었으며³⁾, 질환에 대한 연구가 진행됨에 따라 진단 기준은 보다 세밀하게 발전하고 있다.

DBA는 백만 명당 5명 정도 발생하며 남녀간 동일한 비율로 발병하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. DBA 환자의 약 45%는 가족력이 있고⁵⁾ 이들 대부분은 상염색체 우성 양상을 보인다. 현재 3번째 유전자까지 밝혀졌고, DBA 환자의 약 30%에서 이 유전자들의 돌연변이 분석을 통해 확진이 가능하게 되었다⁶⁻⁸⁾. 그 외 8번 염색체 이상과의 연관성도 보고되었다^{6, 9)}.

DBA 환자들은 빈혈과 함께 여러 선천성 기형을 동반할 수 있다. 질환의 주된 치료는 스테로이드와 적혈구 수혈이다. 대부분의 경우에 스테로이드 치료에 잘 반응 하지만, 반응을 보이지 않은 경우에는 고용량 methylprednisolone 용법, 인터루킨(Interleukin-3), androgen이나 cyclosporin A가 치료에 사용되기도 한다¹⁰⁻¹⁴⁾. 또한, 스테로이드에 반응을 하지 않거나 수혈을 자주 받아야 되는 경우에는 조혈모세포이식을 고려할 수 있다. 뿐만 아니라 이러한 환자에서 지속적인 스테로이드의 사용에 따른 합

Received : 6 May 2008, Revised : 25 August 2008,

Accepted : 4 September 2008

Address for correspondence : Hoon Kook, MD.

Department of Pediatrics, Chonnam National University Hwasun Hospital,

160 Ilim-ri, Hwasun, Jeollanamdo 519-809, Korea

Tel : +82.61-379-7696, Fax : +82.61-379-7697

Email : hoonkook@chonnam.ac.kr

병증의 발생, 빈번한 수혈로 인한 부작용 및 질환과 동반된 암의 발생 등의 위험이 있기 때문에 적극적인 추적 관찰이 요구된다.

국내에는 DBA 환자 중례 3예만 보고되었을 뿐¹⁵⁻¹⁷⁾ 장기간 추적관찰 경험의 보고는 없다. 본 연구는 지난 16년간 경험한 6명의 DBA 환자들의 임상양상, 혈액학적 소견, 진단 및 치료와 그에 따른 합병증을 후향적으로 조사하여, 지금까지의 경험을 바탕으로 앞으로의 치료 향상에 기여함을 목적으로 하였다.

대상 및 방법

1992년 3월부터 2008년 3월까지 전남대학교병원 소아청소년과에서 DBA로 진단받은 6명(남자 3, 여자 3)의 환자들을 대상으로 증상 발현 및 진단 시의 연령, 임상 양상, 동반된 신체 기형, 치료 시기, 치료 결과 및 추적 관찰 소견을 후향적으로 의무 기록지를 분석하여 조사하였다. DBA의 진단기준은 빈혈, 망상적혈구감소증과 골수 검사에서 정상 세포중실도를 보이며 적혈모구만 감소가 보이는 경우로 하였다¹⁸⁾ (Table 1).

DBA로 진단 받은 경우 프레드니솔론을 2 mg/kg/일을 3회 분복하여 혈색소 수치가 9 g/dL가 유지되도록 4-6주간 경구 투여하였으며, 반응에 따라 점차적으로 감량하였다.

치료 반응은 스테로이드에 대한 반응 및 수혈 횟수에 따라 완전 관해(complete remission), 부분 관해(partial remission) 그리고 무반응(non-response)으로 나누었다¹⁹⁾. 완전 관해는 6개월 이상 스테로이드, 수혈 및 기타 치료 없이 적절한 혈색소(≥ 9 g/dL)가 유지되는 상태이고, 부분 관해는 저용량 스테로이드 유지 요법으로 혈색소가 유지되는 상태이며, 치료에 반응을 보이지 않는 경우를 무반응으로 분류하였다.

결 과

1. 진단 시 임상 양상

환자들은 피부가 창백하고 잘 먹지 않으며, 수유시 호흡이 가

Table 1. Diagnostic Criteria for Diamond-Blackfan Anemia Patients⁹⁾

Diagnostic criteria	
Normochromic, usually macrocytic anemia, relative to patient's age and occasionally normocytic anemia developing in early childhood	
Reticulocytopenia	
Normocellular marrow with selective paucity of erythroid precursors	
Normal or only slightly decreased granulocyte count	
Normal or slightly increased platelet count	
Supportive criteria	
Typical physical abnormalities	
Increased fetal hemoglobin	
Increased adenosine deaminase (eADA) activity	

빠지는 증상을 주소로 내원하였다. 증상이 발현된 시기는 출생시부터 생후 4개월이었고, 진단 당시의 연령은 중앙값 5.5개월(범위: 3-18개월)이었으며, 남녀 비는 1:1 (남아 3, 여아 3)이었다. 2명의 환자는 unique patient number (UPN) 4와 UPN 5 일란성 쌍생아였으며, 그 외 가족 내에 이 질환이 발견된 경우는 존재하지 않았다(Table 2).

2. 동반된 기형

4예에서 동반기형이 존재하였고, 2예에서는 없었다. 동반된 심장기형으로는 심실중격결손(ventricular septal defect, VSD)이 1예, 승모판 탈출증(mitral valve prolapse)이 1예, 심방중격결손(atrial septal defect, ASD)이 1예, 팔로사정(tetralogy of Fallot)가 1예가 있었다. 신체적 이상으로는 다지증(polydactyly)이 2예에서 발견되었고 사시(strabismus)가 1예 발생하였다(Table 3).

3. 혈액학적 소견

진단시 측정된 전혈구 검사상 백혈구 및 혈소판의 이상은 관찰되지 않았다. 혈색소 수치는 중앙값 5.0 g/dL (범위: 1.9-6.4 g/dL)이었으며, 교정 망상적혈구(corrected reticulocyte count) 수치는 중앙값 0.17% (범위: 0.09-0.3%)로 감소되어 있었고, 적혈구 평균 혈구 용적(mean corpuscular volume, MCV)은 중앙값 91.9 fl (범위: 84.4-100.4 fl)로 증가되어 있었다. 혈청 erythropoietin 수치도 중앙값 334.5 mU/mL (184-3,800 mU/mL)

Table 2. Clinical Features in Diamond-Blackfan Anemia Patients

UPN	Sex	Age at diagnosis (months)	Age at the onset of presentation (months)
1	M	11	at birth
2	M	8	4
3	F	2	1
4*	F	3	2
5*	F	3	2
6	M	18	at birth
Median		5.5	1.5

*Twin

Abbreviation : UPN, unique patient number

Table 3. Congenital Anomalies in Diamond-Blackfan Anemia Patients

UPN	Congenital anomalies
1	None
2	None
3	Ventricular septal defect, Polydactyly (Right thumb)
4	Mitral valve prolapse
5	Atrial septal defect, Polydactyly (Both thumbs)
6	Tetralogy of Fallot, Strabismus

Abbreviation : UPN, unique patient number

Table 4. Hematologic Profiles in Diamond-Blackfan Anemia Patients

UPN	Hb (g/dL)	cRC (%)	MCV (fl)	Hb-F (%)	M:E ratio in marrow	Erythropoietin (N:<5-20 mU/mL)
1	4.3	0.09	91.7	ND	15.9:1	3,800
2	6.4	0.16	100.4	1.1	14.5:1	1,000
3	1.9	0.17	95	49.9	104.0:1	272
4	4.6	0.3	84.4	3.5	28.6:1	369
5	5.3	0.1	84.6	2.1	64.5:1	184
6	8.0	0.19	92	ND	3.8:1	272
Median	5.0	0.17	91.9	2.8	22.3:1	334.5

Abbreviations : UPN, unique patient number; Hg, hemoglobin; cRC, corrected reticulocyte count; MCV, mean corpuscular volume; Hb-F, fetal hemoglobin; M:E ratio, myeloid: lymphoid ratio; ND, not done

Table 5. Therapy of Diamond-Blackfan Anemia Patients

UPN	Follow-up (yrs)	Transfusion (times)	Steroid therapy				Others
			Initial response time (days)	Current PRD dose	Last Hb (g/dL)	Response	
1	15.8	2	10	PRD off 14 months	12.3	CR	
2	15.8	4	15	0.22 mg q 3 days	9.3	PR	
3	3.5	8	7	0.4 mg/kg q day	9.2	PR	Amputation of extradigit
4	13.8	3	22	PRD off 14 months	11.7	CR	MV replacement, warfarin medication
5	13.8	2	10	PRD off 16 months	13.2	CR	Amputation of extradigit
6	3.6	Unknown	20	0.3 mg/kg E.O.D	9.6	PR	Total correction of TOF
Median			12.5				

Abbreviations : UPN, unique patient number; PRD, prednisolone; CR, Complete response; PR, Partial response; E.O.D. every other day; MV, mitral valve; TOF, tetralogy of Fallot

로 증가된 소견 보이고 있었다. 4명의 환자에서 측정된 헤모글로빈 F (Hb F)의 수치도 중앙값 2.8% (범위: 1.1-49.9%)로 증가되어 보였다(Table 4).

모든 환자들의 말초 혈액 도말 검사에서 정적혈구성 정색소성 빈혈이 관찰되었고, 골수 검사에서는 정상적인 세포 충실성을 보이며, 골수세포와 거대 핵세포는 정상이나 특징적인 적혈모구세포 감소가 관찰 되었다. 골수에서 M:E ratio는 22.3:1 (범위: 3.8:1-104:1)이었고, 염색체이상은 관찰되지 않았다. Parvovirus B19에 대한 검사는 시행되지 않았다.

4. 임상 경과 및 치료

환자들은 모두 진단 초기에 빈혈의 교정을 위해 적혈구 수혈을 받았으며 수혈 횟수는 타병원에서 전원 되어 기록이 부정확한 UPN 6을 제외한 5명에서 2회에서 8회까지 시행되었다. UPN 3과 UPN 5는 다지증에 대한 수술을 받았으며, UPN 4는 승모판 교환술을 시행 받고 현재 warfarin 투약 중이다(Table 5).

환자들은 진단 후 프레드니솔론 2 mg/kg/일을 3회 나누어 복용하였으며 치료를 받기 시작한 뒤에 혈색소 수치가 9 g/dL 이상으로 회복되는데 걸린 기간은 중앙값 12.5일(범위: 7-22일)이 소요되었다. 이 후 혈색소 수치가 9 g/dL 이상이 유지되도록 투여량을 조절하였고, 3명의 환자에서는 프레드니솔론 투여량을 점감하여 투약을 중단한 후 13-16개월이 경과하였으나 혈색소 수

치는 11.7-13.2 g/dL로 완전반응을 보였다. 이들의 프레드니솔론 복용기간은 각각, 15.8년, 13.8년, 13.8년이다. 나머지 3명의 환자들은 각각 0.4 mg/kg/일, 0.28 mg/kg/격일로, 0.22 mg/kg/3일로 저용량의 프레드니솔론 복용을 2.6년에서 15.8년까지 지속하고 있으며, 혈색소 수치는 모두 9 g/dL 이상을 유지하고 있다.

모든 환자들에서 프레드니솔론과 수혈 이외의 다른 치료는 시행하지 않았다. UPN 1과 UPN 5는 소량의 프레드니솔론을 각각 15.8년, 13.8년 동안 복용한 후 중단한 상태이나, 3백분위수 이하의 저신장을 보인다. 하지만, 추적기간 중 cushingoid 모습, 병적 골절, 백내장 등 다른 스테로이드와 관련된 부작용은 관찰되지 않았고, 또한 백혈병을 포함한 암의 발생도 관찰되지 않았다.

고 찰

선천적인 순적혈구 빈혈(congenital pure red cell anemia)은 1938년에 Diamond와 Blackfan에 의해 최초로 보고 되었다²⁾. DBA는 백만 명당 5명 정도 발생하는 것으로 알려져 있으며⁴⁾, 주로 신생아기나 이른 영아기 때 빈혈이 발생하지만 환자의 13% 정도는 1세 이후에 진단된다²⁰⁾. 본 연구에서도 1명의 환자가 영아기 이후에 진단되었는데 이는 동반된 심장질환 등의 영향으로 빈혈이 간과 되었을 것으로 생각된다. 남녀 비는 대개 차이가 없는 것으로 알려져 있으며 본 연구에서도 같은 결과를 얻었다.

원인은 잘 알려져 있지 않지만 적혈구 전구세포 단계에서 내재적인 전구 세포(intrinsic progenitor cell) 결핍으로 인해 세포자멸사(apoptosis)에 의한 세포괴사가 민감하게 나타날 것이라는 가설이 유력하다^{21, 22)}.

최근 영국의 보고에 따르면 DBA 환자의 약 45%는 가족력이 있고, 이들 대부분은 상염색체 우성 양상을 보이거나, DBA 가족의 20%에서는 부모는 정상이지만 자녀들이 DBA를 가지고 있다고 한다⁵⁾. 첫 번째 DBA 유전자(DBA1)는 염색체의 19q13.2에 위치한 ribosomal protein RPS19를 encoding하는 RPS19 유전자이다. 약 25%의 DBA 환자에서 RPS19 유전자의 돌연변이가 발견되며⁶⁾ 이들은 이형접합체를 나타낸다. 또한, DBA 가족이지만 DBA의 임상증상이 없이 적혈구 adenosine deaminase 활성도만 증가한 구성원에서 RPS19 돌연변이가 발견되어, 표현형에 다른 인자들이 영향을 미칠 수 있음을 시사하였다. 최근에 염색체 10q22-23에 위치한 2번째 DBA 유전자인 RPS24와 15q25.2에 위치한 3번째 유전자인 RPS17이 밝혀져^{7, 8)}, DBA 환자의 약 30%는 돌연변이 분석을 통해 확인이 가능하게 되었다. 또한 DBA 가족의 계층 스크린을 통해 DBA가 염색체 8p23-22와 연관성이 있다는 보고도 있다⁹⁾. 하지만, 본 연구에서 유전자 검사는 시행되지 않았고, 쌍생아 1예를 제외하면 가족력이 있는 경우는 발견되지 않았다.

환자들은 주로 빈혈에 따른 동반 증상이 나타나게 된다. 생후 1개월 이내에 피부가 창백해지고, 아이가 전반적으로 축 처지며 수유시 호흡곤란 증상이 나타나는 등 개인에 따라 다양한 정도로 나타난다. 또한 특징적으로 빈혈과 함께 선천성 기형을 동반하기도 하는데 얼굴과 머리, 손가락 기형, 안구 이상, 근골격계 이상 등이 흔히 동반된다. 이러한 선천성 기형은 대개 출생시 및 생후 1년 이내 90% 이상에서 발생한다²⁰⁾. 2006년 북아메리카 DBA 등록 위원회(Diamond-Blackfan Anemia Registry of North America)보고에 따르면 환자의 47%에서 저신장을 제외한 선천성 기형이 동반된 것을 관찰 할 수 있으며, 이들 중 50%는 얼굴과 머리, 39%는 비뇨생식기계, 38%는 팔과 손, 그리고 30%에서는 심장에 기형이 동반되었다¹⁹⁾. 본 연구에서도 6명 중 4명에서 선천성 심장기형이 동반되었다.

DBA 환자의 약 30%에서 저신장이 동반된다^{18, 23, 24)}. 본 연구에서도 2명의 환자(UPN 1, UPN 5)에서 3백분위수 미만의 저신장이 관찰되었다. 저신장은 대개 DBA에 동반되는 선천성기형이 있는 경우에 많고, 오랜 기간의 스테로이드 치료와 지속적인 수혈에 의한 철분축적에 따른 장기부전 및 호르몬이상과 같은 치료와 관련된 부작용으로 발생할 수 있다. 최근 프랑스 DBA registry에서는 DBA 환자의 성장 장애 위험도가 연령이 증가할수록 증가하고, 치료와 연관성이 있다고 보고하였다²³⁾. DBA 환자의 저신장에 대해 성장호르몬 치료로 효과를 보기도 한다^{23, 25, 26)}. Becker 등²⁶⁾은 8명의 DBA 환자 중 6명에서 성장호르몬 결핍(4명, 심각한 결핍; 2명, 부분 결핍)이 있었고, 이들 중 6명에서 성장호르몬 치료를 하여 6명 모두 성장 속도가 증가하였다고 보고

하였다. 하지만, 여러 보고에서 성장 호르몬 치료가 안전한 것으로 알려져 있으나 암의 발생가능성에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다^{23, 25)}.

그 밖에 눈의 이상으로는 양안 격리증(hypertelorism), 녹내장(glaucoma), 내안각 몽고 주름(epicanthal folds), 소안구증(microphthalmia), 백내장(cataracts), 사시(strabismus) 등이 동반할 수 있는데 이는 전체 환자의 6% 정도에서 발견된다고 한다²⁰⁾. 본 연구에서도 안구 이상을 초래하는 경우가 1예 있었으며 DBA가 의심되는 경우 세심한 신체 검사 및 안과 검사가 필요할 것으로 생각된다.

DBA는 특징적인 임상 증상과 함께 혈액학적 소견으로 진단할 수 있다. 적혈구는 거의 대적혈구이며 빈혈이 심함에도 불구하고 망상 적혈구 수치는 낮다. 간혹 중성구가 약간 감소하거나 혈소판이 약간 증가하기도 하지만 대부분 적혈구계 이외의 다른 혈구 세포는 정상적인 소견을 나타낸다. 또한 헤모글로빈 F (HbF) 수치가 증가하며, 90% 이상의 환자에서 혈중 적혈구내의 adenosine deaminase (ADA)의 활성치가 2-10배 가량 증가되는데²⁷⁻²⁹⁾, 이 효소를 측정하는 것은 소아기 일과성 적혈모구 감소증(transient erythroblastopenia of childhood, TEC)과 감별하는데 중요하다. 또한 골수 검사상 정상 세포 충실도를 보이거나 적혈구계 전구세포만이 감소되는 특징적인 소견이 관찰된다.

감별해야 할 질환은 망상적혈구 감소를 보이는 기타 빈혈군이다. 특히, TEC는 일시적인 말초혈의 망상세포감소증, 빈혈, 정상적인 백혈구와 혈소판을 가지며 골수에 적혈모구 무형성(erythroblastopenia)을 특징으로 한다. 하지만 영아기 이후 발생하며 선행하는 바이러스 질환의 기왕력이 있고, 신체적 기형이 없으며, 정상수치의 평균 적혈구용적, 정상 ADA 활성치를 갖는 점이 DBA와 구별되는 점이다. TEC는 대개 좋은 예후를 가지며 수혈 등의 보존적인 치료만으로 1-2개월 사이에 대부분 증상의 호전을 보인다³⁰⁾. 만성적인 parvovirus B19의 감염으로 인한 순적혈구 감소증도 감별질환이다. 본 연구에서 parvovirus B19 감염에 대한 검사는 시행되지 않았다. 또한 carbamazepine과 같은 항경련제에 의한 혈액학적 독성에 의해 적혈구 세포의 감소를 초래할 수 있고³⁰⁻³²⁾, 이러한 순적혈구 감소증은 투약을 중지하면 증상의 호전을 보인다.

DBA 치료의 일차적인 선택약은 스테로이드이다. 스테로이드의 치료 효과는 다양하게 나타나는데, 환자의 약 60%는 스테로이드에 반응을 보이나, 30-40%에서는 스테로이드 치료에 실패하고, 15-20%에서는 자연관해(spontaneous remission)가 되기도 한다²⁰⁾. 이런 반응은 치료 시작과 함께 나타나기도 하지만 치료 시작 후 수개월 혹은 수년 후에 나타나기도 한다. 치료법은 대개 프레드니솔론을 하루에 체중당 2 mg 용량으로 경구 복용하며 빈혈의 회복 정도에 따라 점차 용량을 조절하게 된다. 스테로이드의 치료 기전에 대해선 불분명하지만 성장인자 수용체(growth factor receptor)의 표현에 관여 할 것으로 생각된다⁴⁾. 본 연구에서는 모든 환자에서 프레드니솔론 복용 후 7일에서 22

일에 초기 반응을 보였으며, 3명의 환자는 프레드니솔론을 중단 후에도 혈색소가 유지되고 있고, 나머지 3명에서는 점감한 후 최소 용량을 복용하고 혈색소가 유지되고 있다. 그리고 저신장 외에 스테로이드의 장기 복용에 따른 특별한 부작용은 나타나지 않았다.

스테로이드에 반응이 보이지 않는 경우에는 정상적인 성장과 활동을 위해 지속적인 수혈 프로그램이 필요하다. 수혈을 지속적으로 시행하면 과도한 양의 철분이 축적되므로 철분 킬레이트제(iron chelating agent)를 이용하여 축적된 철분을 배설하도록 고려해야 한다. 본 연구에서는 진단 전 모든 환자에서 수차례의 수혈을 시행하였으나 프레드니솔론 치료 후에는 수혈 없이 혈색소 9 g/dL 이상을 유지하였으며 수혈에 따른 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

스테로이드 치료에 반응을 하지 않는 경우 다양한 치료가 시행되고 있다. 몇몇 연구자들에 의해서 고용량 methylprednisolone 정맥 주입, 골수 이식, 인터루킨(recombinant human interleukin-3), androgen, cyclophosphamide 및 항가슴세포globulin(antithymocyte globuline) 등을 치료에 사용하기도 한다¹⁰⁻¹⁴. DBA에서 적혈구모세포의 T-세포 억제(T-cell suppression)가 중요한 역할을 하기 때문에 cyclosporin-A (CsA)와 같은 약제들을 치료에 사용하기도 한다¹²⁻¹⁴. CsA는 감마-인터페론의 생산을 억제하여(down regulation)하여 세포자멸사를 방해하는 것으로 알려져 있다¹³.

조혈모세포이식은 스테로이드 치료에 반응하지 않거나, 수혈을 자주 받아야 하는 상태가 지속될 경우에 고려할 수 있다³³⁻³⁶. 2006년 북아메리카 DBA 등록위원회의 보고에 따르면 36명의 환자가 조혈모세포이식을 받았는데, 조직형-일치 혈연간 이식을 받은 21명 중 16명이 수혈 없이 생존해 있으며 비혈연간 이식을 받은 15명 중 4명이 생존해 있어 혈연간 이식이 유의하게 생존율이 높았다¹⁹.

DBA 환자에서 스테로이드에 반응이 있는 경우에는 평균 수명이 40세 이상으로 알려져 있다¹⁹. 그러나 백혈병, 골수형이상 증후군, 호지킨병, 간세포종, 골육종 같은 암이 5% 이하에서 발생할 수 있다. 2006년 북아메리카 DBA 등록위원회의 보고에 의하면 420명의 환자 중 8명에서 암으로 진행하였는데 이 중 3명은 골육종이었고, 나머지 환자들은 각각 급성 골수성백혈병, 골수형이상 증후군, 골수양화생 골수섬유증(myelofibrosis with myeloid metaplasia), 대장암, 연부조직암이었다¹⁹.

결론적으로 DBA는 신생아 초기 선천적 기형과 동반되는 비교적 드문 질환이며 스테로이드 치료에 대부분 좋은 반응을 보이는 것으로 알려져 있다. 하지만 장기간 생존에 따른 환자의 삶의 질에 대한 고려가 필요하며, 장기간의 스테로이드 치료 및 빈번한 수혈 등의 치료로 인한 부작용에 대한 감시 및 암 발생 가능성에 대한 세심한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 또한 본 질환의 정확한 발생 기전 및 관여하는 인자에 대한 연구와 함께 임상적인 특징 및 치료를 위해서 국내 DBA의 대단위 연구도 병

행되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : DBA는 적혈구 저형성증, 선천성 기형, 그리고 암으로 진행할 수 있는 가능성을 지닌 드문 유전성 질환이다. Corticosteroid와 수혈이 주된 치료이다. 본 연구에서는 16년 동안 경험했던 6명의 환자의 임상양상, 혈액학적 특징, 치료 및 경과에 대해 기술하고자 한다.

방법 : 1992년부터 2008년까지 전남대학교병원에서 DBA로 진단 받은 6명의 환자의 의무기록을 후향적으로 고찰하였다.

결과 : 6명 중 3명의 환자는 남아였고, 진단 당시 나이는 2개월에서 18개월(중앙값, 5.5개월)사이였다. 4명의 환자에서 선천성 심장기형이 동반되었고, 그 외 기형으로 다지증이 2명, 사시가 1명에서 발견되었다. 수혈은 2회에서 8회까지 시행되었으며, 진단 후 모든 환자는 스테로이드로 치료를 시작하였다. 치료 시작 후 혈색소 수치가 9 g/dL 이상으로 반응을 보인 시기의 중앙값 12.5일(범위, 7-22일)이었다. 치료 시작 후 3명의 환자는 스테로이드 투약을 점감한 후 투약을 중지하였고, 3명의 환자에서 최소량의 prednisolone (≤ 5 mg/일)로 투약을 지속하고 있다. 환자들의 추적 관찰기간의 중앙값은 14년이며 추적 관찰 중 저신장을 제외하고 스테로이드와 관련된 부작용이나 암의 발생은 발견되지 않았다.

결론 : DBA 환자의 대부분 스테로이드 치료에 반응을 보이며 저용량으로 혈색소 수치를 유지할 수 있다. 하지만 스테로이드의 장기복용으로 인한 부작용 및 심장기능, 암의 발병 등에 대한 보다 적극적인 추적관찰이 요구되고, 국내 DBA 환자들에 대한 대단위 연구도 병행되어야 할 것으로 생각된다.

References

- 1) Josephs HW. Anaemia of infancy and early childhood. *Medicine* 1936;15:307-451.
- 2) Diamond LK, Blackfan KD. Hypoplastic anemia. *Am J Dis Child* 1938; 56:464-7.
- 3) Diamond LK, Wang WC, Alter BP. Congenital hypoplastic anemia. *Adv Pediatr* 1976;22:349-78.
- 4) Willig TN, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Hematol* 2000;7:85-94.
- 5) Orfali KA, Ohene-Abuakwa Y, Ball SE. Diamond Blackfan anaemia in the UK: Clinical and genetic heterogeneity. *Br J Haematol* 2004;125:243-52.
- 6) Da Costa L, Willig TN, Fixler J, Mohandas N, Tchernia G. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:10-5.
- 7) Gazda HT, Grabowska A, Merida-Long LB, Latawiec E, Schneider HE, Lipton JM et al. Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. *Am J Hum Genet* 2006;79:1110-8.
- 8) Cmejla R, Cmejlova J, Handrkova H, Petrak J, Pospisilova D. Ribosomal Protein S17 Gene (RPS17) is mutated in

- Diamond-Blackfan Anemia. *Hum Mutat* 2007;28:1178-82.
- 9) Gazda H, Lipton JM, Willig TN, Ball S, Niemeyer CM, Tchernia G, et al. Evidence for linkage of familial Diamond-Blackfan anemia to chromosome 8p23.3-p22 and for non-19q non-8p disease. *Blood* 2001;97:2145-50.
 - 10) Bernini JC, Carrillo JM, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for patients with Diamond-Blackfan anemia refractory to conventional doses of prednisone. *J Pediatr* 1995;127:654-9.
 - 11) Gillio AP, Faulkner LB, Alter BP, Reilly L, Klafter R, Heller G, et al. Treatment of Diamond-Blackfan anemia with recombinant human interleukin-3. *Blood* 1993;82:744-51.
 - 12) Splain J, Berman BW. Cyclosporine A treatment for Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hematol* 1992;39:208-11.
 - 13) Alessandri AJ, Rogers PC, Wadsworth LD, Davis JH. Diamond-Blackfan anemia and cyclosporine therapy revisited. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:176-9.
 - 14) EL-Beshlawy A, Ibrahim IY, Rizk S, Eid K. Study of 22 Egyptian patients with Diamond-Blackfan anemia, corticosteroids and cyclosporine therapy results. *Pediatrics* 2002;110:1-5.
 - 15) Lee JM, Kim HJ. A case of congenital pure red cell anemia. *Korean J Clin Pathol* 1994;14:135-41.
 - 16) Sin SH, Choi Y, Im IS, Kim CH, You CH. A case of congenital pure red cell anemia. *Res Med Sci (Korea)* 1993;25:151-5.
 - 17) Kim GP, Lee KS, Cha SD, Lee DB, Kim SM, Lee CM. A case report of congenital pure red cell anemia. *Korean J Hematol* 1976;11:39-45.
 - 18) Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th ed. Elsevier academic press, 2005:94-9.
 - 19) Lipton JM, Atisidafos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond-Blackfan anemia: an update from the Diamond-Blackfan anemia registry. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:558-64.
 - 20) Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors, *Hematology of Infancy and Childhood*, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003:318-31.
 - 21) Perdahl EB, Naprstek BL, Wallace WC, Lipton JM. Erythroid failure in Diamond-Blackfan anemia is characterized by apoptosis. *Blood* 1994;83:645-50.
 - 22) Ohence-Abuakwa Y, Orfali KA, Marius C, Ball SE. Two-phase culture in Diamond-Blackfan anemia: Localization of erythroid defect. *Blood* 2005;105:838-46.
 - 23) Chen S, Warszawski J, Bader-Meunier B, Tchernia G, Da Costa L, Marie I, et al. Diamond-Blackfan anemia and growth status: the French registry. *J Pediatr* 2005;147:669-73.
 - 24) Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T, Tiemann C, Robert A, Budde J, et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiology analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. *Pediatr Res* 1999;46:553-61.
 - 25) Scott EG, Haider A, Hord J. Growth hormone therapy for short stature in Diamond Blackfan anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:542-4.
 - 26) Becker RE, Maurer H, Bowyer FP. Growth hormone deficiency in Diamond Blackfan anemia. *Pediatr Res* 1991;29:74a.
 - 27) Glader BE, Backer K. Comparative activity of erythrocyte adenosine deaminase and orotidine decarboxylase in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hematol* 1986;23:135-9.
 - 28) Whitehouse DB, Hopkinson DA, Pilz AJ, Arredondo FXI. Adenosine deaminase activity in a series of 19 patients with the Diamond-Blackfan syndrome. *Acta Exp Med Biol* 1986;195:85-92.
 - 29) Willig TN, Perignon JL, Gustavsson P, Gane P, Draptchinskaya N, Testard H, et al. High adenosine deaminase level among healthy probands of Diamond Blackfan anemia (DBA) cosegregates with the DBA gene region on chromosome 19q13. *Blood* 1999;92:4422-7.
 - 30) Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. *Br J Haematol* 2000;111:1010-22.
 - 31) Tagawa T, Sumi K, Uno R, Itagaki Y, Fujii F, Yamaguchi H. Pure red cell aplasia during carbamazepine monotherapy. *Brain Dev* 1997;19:300-2.
 - 32) Buitendag DJ. Pure red-cell aplasia associated with carbamazepine. A case report. *S Afr Med J* 1990;78:214-5.
 - 33) Lenarsky C, Weinberg K, Guinan E, Dukes PP, Barak Y, Ortega J, et al. Bone marrow transplantation for constitutional pure red cell aplasia. *Blood* 1988;71:226-9.
 - 34) Alter BP, Bonno M, Azuma E. Correspondence: bone marrow transplant in Diamond-Blackfan Anemia. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:965-7.
 - 35) Vettenranta K, Saarinen UM. Cord blood stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:507-8.
 - 36) Vlachos A, Federman N, Reyes-Haley C, Abramson J, Lipton JM. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anemia: A report from the Diamond Blackfan anemia Registry. *Bone Marrow Transplant* 2001;27:381-6.