

프로피온산 혈증 환아에서 경험한 의원성 헤모크로마토시스 1례

한국유전학연구소/ 김숙자소아청소년병원

김숙자 · 송응주 · 전영미

Iatrogenic Hemochromatosis Case in Propionic Acidemia

Sook Za Kim, Young Mi Jeon, Woong Ju Song

Korea Genetics Research Center/KSZ Children's Hospital

Propionic acidemia is an inherited organic acid metabolic disorder. During chronic recurrent metabolic crisis, multiple blood transfusions can cause secondary hemochromatosis. We report a patient with propionic acidemia who had iron overload that resulted in liver dysfunction, cardiomyopathy and diabetes. When multiple blood transfusions are unavoidable, use of chelating agents for iron can prevent complications such as diabetes and hemochromatosis.

Kew words: Propionic acidemia, Hemochromatosis

서론

프로피온산혈증은 상염색체 열성으로 유전하는 유기산 대사질환으로 조기발견 치료하지 않으면 심각한 뇌장애를 일으킬 수 있는 질환이다. 치료는 식이요법, 조효소치료, 그리고 합병증에 대한 치료가 있다. 치료 중 반복되는 채혈, 음식섭취 부진 그리고 프로피온산혈증 독성 대사물질로 인해 골수에 기능이 저하되어 오는 빈혈 등으로 인해 반복적인 수혈을 받게 되는 경우가 있다. 반복되는 수혈로 인해 철분 축적이 된 2차 헤모크로마토시스와 그로 인한 당뇨병이 병발된 case를 보고한다.

증례

만 9.5세 남아로 조선족 엄마와 한국인 아빠사이에 만삭으로 합병증 없이 정상 질식분만으로 태어난 증례는 텐덤 질량 분석기를 이용한 선천성 대사질환 스크리닝 검사에서 C3 프로피오닐 카르니틴이 증가되어 병원에 내원하였다. 검사결과를 확인 후 확진검사 지연으로 출생 10일 만에 수유곤란, 기면, 탈수상태로 응급실을 방문하였다. 응급실방문 시 혈액 암모니아 936 mg/dL로 증가되었고 황달이 있었다. 응급 복막투석으로 혈액 암모니아는 조절되었으나 투석부위에 감염이 있어 1개월 간 병원에 입원하게 되었다. 그 후 식이요법과 뇌 손상으로 인한 경련을 페노바비탈로 조절하며 추적치료를 받았다. 생후 2.5개월 후에 투석으로 인한 장유착이 심해서 음식물 섭취가 불가능하여 수술을 받았다. 10년간 37번의 입원치료 중 대사질환으로 인한 5회의 췌장염이 합병되었다. 대부분 수액치료로 감염,

책임저자: 김숙자, 충청북도 청주시 흥덕구 운천동 965 한국유전학연구소
Tel: 043)263-8280, Fax: 043)215-8288
E-mail: kimgene@unitel.co.kr

전해질 불균형, 산증 등 대사질환과 관련된 합병증은 비교적 잘 회복되었으나 2010년 신중플루로 인하여 대사위기로 중환자실에 입원하게 되었다. 중환자실 치료를 받으면서 반복적으로 수혈을 받은 과거력이 있고, 2010년 10월에 대사위기와 심장마비 등 심장근육이상과 뇌부종을 시사하는 뇌파이상을 경험하게 되었다. 급성 호흡중후군(ARDS)으로 인한 인공호흡기 사용, 그리고 기관절개로 폐기능이 유지되었고 산소 투여가 1년 이상 지속되면서 입원기간이 1년이 초과되었다. 호흡은 인공호흡기로 이루어지고 4개월 이상 총 비경구 영양섭취(TPN)에 의지하였으며 식사는 비위관을 통하여 이루어졌다. 2011년 10월부터 암모니아는 조절되었으나 간기능은 AST 61-458 IU/L, ALT 114-212 IU/L를 유지하였다. 같은 시기에 측정된 저장철은 822-1,705 ng/mL를 유지하였다. 입원기간동안 철분을 제거하는 치료는 전혀 이루어 지지 않은 상태로 당뇨병이 병발되어 현재 인슐린 투여로 당을 조절하고 있는 상태다. 3년간 전혀 체중이 증가하지 않고 키 성장은 저조한 상태이며 힘들지만 혼자서 보행이 가능한 상태이다. 현재 음식은 경구 섭취 가능하고 인공호흡기는 제거한 후 자가호흡이 가능한 상태로 심한 경련이 있어 3가지 항경련제를 사용하고 있다.

1. 방법

일반 혈액검사, 간기능 검사, 저장철, 아미노산 검사, 소변 유기산분석, 영양상태에 대한 지표검사, 초음파검사를 실시하였다.

결 과

혈액검사 상 심한빈혈(Hb 8-9 mg/dL)이 있었으며, 간기능 검사상(AST 105 IU/L, ALT 78 IU/L) 경미한 간기능 장애가 지속되었고 암모니아(109-146 mg/dL)으로 높았다. 황달은 없었으며 총 빌리루빈 0.81 mg/dL, 총 단백 6.8 g/dL, 알칼리포스파타제 667 IU/L, 요산 11 mg/dL, BUN 6.3 mg/dL, 총 칼슘 8.0 mg/dL로 정상이었고, LDH 357 U/L는 약간 상

승하였다. 췌장 효소인 아밀라아제 42 U/L로 정상을 유지했다.

두 번 시행된 페리틴(저장철) 3,620 ng/mL (<300 ng/mL)로 증가되었으며, 혈당 검사는 인슐린을 사용하는데도 불구하고 공복시 혈당이 201-331 mg/dL로 유지되었다. 철분 제거를 위해 엑사이드 확산정을 1일 250 mg 경구 투여한 후 일시적인 백혈구 감소와 혈소판 감소가 관찰되었다(백혈구 5.2→3.0×10³/uL, 혈소판 123→42 10³/uL).

고 찰

혈색소 침착(Hemochromatosis)은 철분이 몸에 과다하게 축적되는 대사질환이다¹⁾. 몸에 있는 철의 양은 주로 철 흡수에 의해 통제되나 철분이 과잉되어 체내에 축적될 경우 독성이 있을 수 있다. 사람은 철분의 제거를 위한 자가 조절능력이 없기 때문에 수혈이 불가피할 경우 철 과부하의 결과 누적된 철분은 장기부전을 유발하고 철로 인한 독성이 야기 될 수 있다^{2, 3)}.

이 증례는 프로피온산혈증으로 유전성 대사질환 치료 중 철분의 과다한 축적으로 인해 간기능 이상과 당뇨병이 초래되었다.

프로피온산혈증은 간기능에 직접적인 영향을 주지 않는 유기산 대사질환이다. 이 환아에서 철분과다는 심장기능이상을 초래하여 일시적인 소생술이 필요할 정도로 심장마비를 일으켰던 예이다. 프로피온산혈증으로 인해 심장근육이상으로 인해 일시적인 심정지가 올 수도 있지만 철분이 과다 축적되어 심장의 전도장애 등 심장기능에 영향을 줄 수 있다⁴⁾.

중환자실 치료로 심한 빈혈 때문에 반복적으로 받은 수혈은 철분 축적을 일으켜 장기손상을 초래한다. 이 증례에서 보인 8세 때부터 생긴 당뇨병은 철분이 췌장에 축적되어 나타난 현상으로 사료된다. 또한 초음파 검사상 간과 췌장에 고음영 소견과 간조직 검사상 혈색소 증가는 수혈로 인한 2차적인 혈색소 침착(Hemochromatosis)으로 사료된다. 조기에 치료 받지 않을 경우 비가역성 조직변화가 있어 생명의 위협을 줄 수 있다. 반복적인 수혈은 의사가 환자에게 생명유지를 위

해서 투여되는 응급치료이지만 철분축적으로 인한 질환은 의원성 질환(iatrogenic)이다. 우리 몸에 혈액은 몸무게 kg당 80 cc로 알려져 있다. 특히 소아환자들은 검사를 위해 시행되는 채혈이 쉽게 빈혈로 이어질 수 있다. 가능한 불필요한 채혈은 삼가고 꼭 필요할 경우 마이크로 튜브와 같은 작은 검체 용기를 사용하는 것이 현명하다.

불가피하게 반복적으로 시행된 수혈은 반드시 철분 제거에 대한 대책이 필요하다.

수혈 후 즉시 사용되는 금속이온봉쇄제(Chelating agents)로 철분축적에 대한 합병증을 예방 할 수 있다⁵⁾. 치료시기를 놓칠 경우 환자에게는 치명적일 수 있다²⁾. 철분 치료를 위해 사용되는 금속이온봉쇄제(Chelating agents)의 사용은 유일한 합병증을 예방하기 위한 치료제이다. 이 환아에서 엑스자이드 환산제를 몸무게 kg당 12.5 mg을 1일 1회 투여 후 부작용 여부를 확인했다. 투여 후 3일이 지나 백혈구 수가 $52 \times 10^3/\mu\text{L}$ 에서 $34 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 감소했다. 혈소판 $123 \times 10^3/\mu\text{L}$ 에서 $42 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 감소했다.

대사질환 검사 중 혈장 아미노산 분석결과 모든 아미노산 수치가 너무 낮게 유지되었고 소변유기산 분석결과 체단백 분해로 인한 대사물질 증가소견이 관찰되었다. 선천성 대사질환은 몸을 유지하고 성장에 필요한 최소한의 영양이 유지되어야 한다. 적당한 영양섭취, 적절한 단백질 제한과 수혈에 대한 철분제거 치료가 대사질환 위기를 극복하는데 가장 필수적이다. 또한 검

사를 위한 혈액은 마이크로 튜브 등 작은 검체용기를 사용하여 채혈을 최소화하고 부득이하게 수혈 할 경우 철분이 축적되기 전에 철분 제거 치료가 절실하다.

참 고 문 헌

- 1) Shander A, Cappellini MD, Goodnough LT. Iron overload and toxicity: the hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sang* 2009;97:185-97.
- 2) De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compennolle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:1126-34.
- 3) Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Rombout-Sestrienkova E, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Red cell concentrates of hemochromatosis patients comply with the storage guidelines for transfusion purposes. *Transfusion* 2008;48:436-41.
- 4) Martí V, Guarinos J, Aminian N, Guillaumet E, Domínguez de Rozas JM. Irreversible acute heart failure caused by cardiac hemochromatosis secondary to multiple transfusions. *Rev Med Chil* 2002;130:430-2.
- 5) Jaulmes D, Quarre MC, Audat F, Gaonach MJ. Post-transfusion hemochromatosis. Results of a study carried out in Blood Transfusion Centers. Analysis of 15 cases treated with subcutaneous perfusion of Desferal. Working group "Transfusion Techniques and Therapeutics" *Transfus Clin Biol* 1994;1(1):55-64.