

영아기에 범혈구 감소증이 발생한 Fanconi Anemia 1례

고신대학 의학부 소아과학 교실

박성희, 이경아, 박재선

A Case of Fanconi Anemia in an Infant with Early Hematologic Manifestation

Seong Hee Park, Kyeong Aa Lee, Jae Sun Park

*Department of Pediatrics,
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea*

= Abstract =

We experienced a case of Fanconi anemia in a 4 months old boy, characterized by early manifestation of hematological findings. The patient showed small thumbs attached to each side of hand only by soft tissue, microcephaly and growth retardation.

Bone marrow finding of the patient revealed marked hypocellularity with increased number of histiocytes. Chromosomal study of conventional method showed normal karyotype, however.

The patient is kept on androgen and prednisone without noticeable improvement in peripheral blood findings.

We report this case with brief review of related literatures.

Key Words : Fanconi anemia

서 론

Fanconi anemia는 1927년에 Fanconi에 의해 처음보고가 된 이래 지금까지 1,000례 정도가 the International Fanconi Anemia

Registry(IFAR)에 보고 되었으며³⁾ constitutional aplastic pancytopenia라고도 한다. 본 질환은 소인증, café-au-lait spots, 양 모지의 무발육 및 저형성을 특징으로 하고 소안증, 안검하수, 소두증, 심장기형, 신장기형, 청력

소실, 정신박약, 생식기이상 등이 동반되기도 한다. 검사소견으로는 말초혈액소견상 범혈구 감소증이 나타나며 적혈구 대구중, fetal hemoglobin의 상승이 동반되며 diepoxybutane(DEB)-induced 염색체 이상이 많은 예에서 나타난다.

Pancytopenia는 보통 4-12세에 발생하지만 드물게 출생시와 20대 후반에 나타나기도 한다. 국내에서는 이등에 의해서 10례 정도가 보고 되었다.¹⁰⁾

저자들은 출생시 부터 발견된 수부 기형과 생후 3개월부터 인지된 창백과 성장지연을 주 소로 입원하여 출생 4개월에 Fanconi anemia로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환아 : 권 0 0, 4개월 남아

주소 : 성장 지연 및 창백

과거력 및 가족력 : 환아는 첫아이로서 출생시 체중이 2900gm으로 병원에서 제왕절개로 분만되었고 산모에서 임신중 감염이나 특이할 만한 약물복용의 병력은 없었다. 가족력상 특이한 사항은 없었다.

현병력 : 출생시 부터 수부 이상을 발견해서

정형외과를 방문해 수술은 어느정도 성장 후 가능하겠다는 이야기를 들었으나 계속해서 체중증가가 되지 않고 약1개월전 부터는 창백한 정도가 더욱 뚜렷해져서 본원에 입원하였다.

이학적 소견 : 내원 당시 체중 4.5kg(3백분위수 이하), 신장 57cm(3 백분위수 이하), 두위 38.5cm(3백분위수 이하)이었으며 체온, 맥박수, 호흡수는 정상이었다. 환아의 결막, 피부는 창백해 보였으며 구개순, 구개열은 없었다. 양측 첫번째 중수골이 촉진되지 않았고, 양 엄지가 검지 기시부의 외측으로 붙어있는 듯한 모양이었다(Fig 1). 좌측 대퇴부에 갈색

색소침착부위가 두 군데서 관찰 되었고(Fig 2) 신경학적 검사는 정상 이었다.

검사소견 : 입원시 환아의 말초혈액소견은 총 백혈구수 $3,700/\text{mm}^3$, 이중 segmented neutrophil 17%, lymphocyte 80%, 적혈구수 $1.84 \times 10^6/\text{mm}^3$, 혈액소 5.3g/dl, Hematocrit 14.8%, 혈소판 $23,500/\text{mm}^3$, 망상적혈구 0.2%였고, MCV 110.3fl, MCH 39.6pg, MCHC 35.9%로 macrocytosis를 보였으며 태아 적혈구는 8.2%로 상당히 증가 되어 있었다. 후장골에서 시행한 골수검사상 적혈구계, 골수구계, 거핵구 모두 감소된 소견을 보였으며 많은 histiocyte의 증가(27% in BM cell differentiatinal count)를 볼 수 있었다(Fig 3).

혈청내 Na 142mEq, K 4.2mEq, Cl 105 mEq, Ca 4.5mEq, P 5.2mEq, GOT 30, GPT 27, LDH 400이었으며 성장 호르몬, 갑상선 호르몬은 정상범위였다. 말초혈액 림프구 배양에 의한 염색체 검사는 정상 이었다. 단순 수부 촬영상 첫번째 중수골과 엄지의 근위 지골이 양측 모두 결여 되어 있었다(Fig4)

경과 : Oxymethalone 과 prednisone을 병용 하면서 추적 관찰중이나 3개월이 지난 현재 까지 뚜렷한 호전을 보이고 있지 않다.

고 찰

1927년에 Fanconi에 의해 처음 보고가 된 Fanconi anemia는 상염색체 열성으로 유전되며 점진적인 pancytopenia, 다양한 선천성 기형 및 악성종양에 대한 높은 이환율을 주된 특징으로 하는 질환으로⁶⁾ 유병률은 북미에서는 1/350,000정도이다⁹⁾. pancytopenia는 90% 이상에서 나타나며 10% 정도에서 백혈병 또는 기타 종양이 동반되기도 한다³⁾. Fanconi anemia에서의 근본적인 세포학적 결함은 확실치 않으나 DNA cross-links과정의 장애 또는 세포의 산화 대사 장애에 기인되는 것으로 추정된다⁹⁾.



Fig. 1 Anomaly of both thumbs of the patient

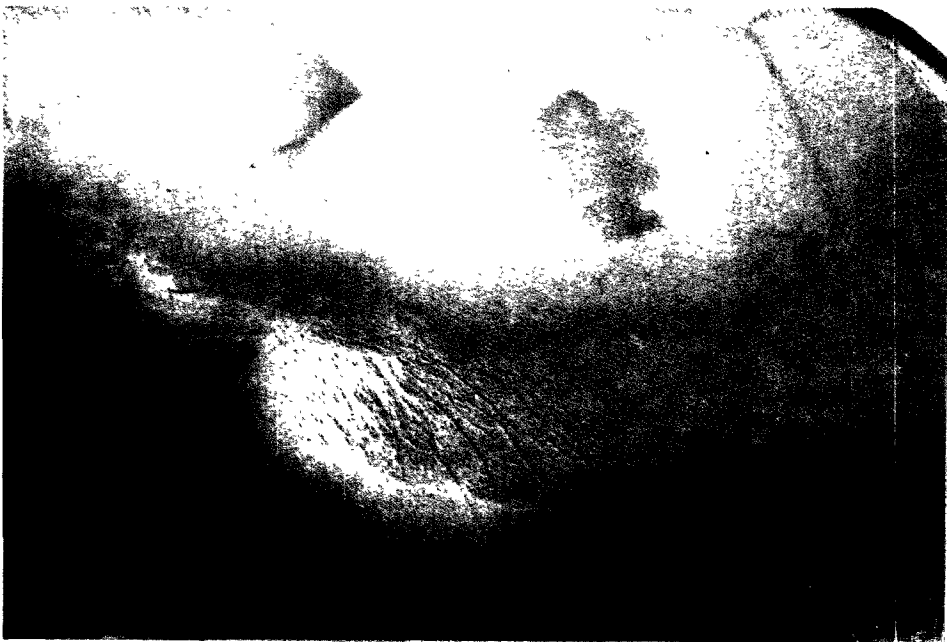


Fig. 2 Hyperpigmented areas on left thigh, one area in upper side is slightly faint

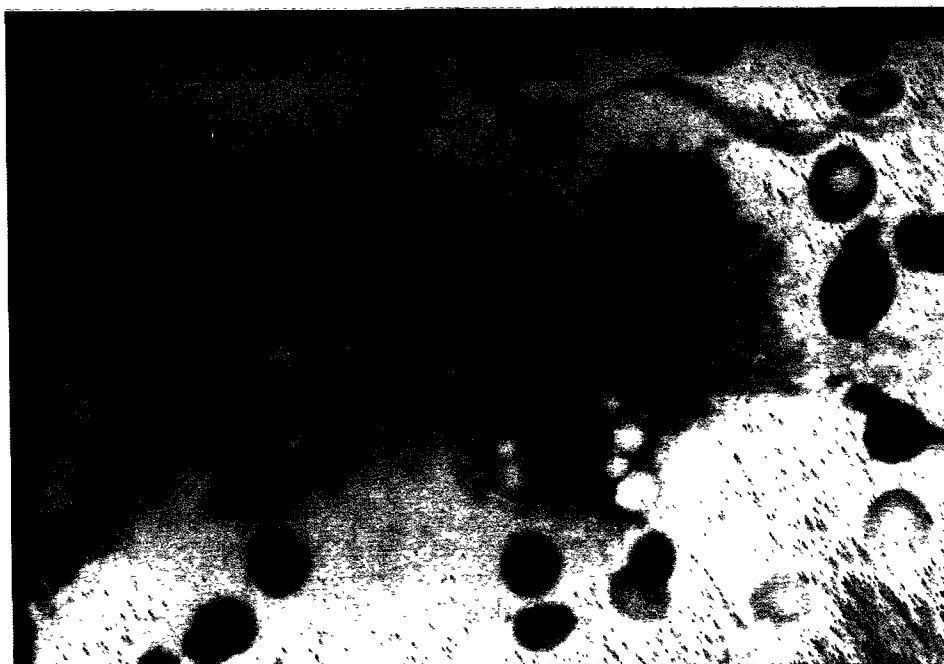


Fig. 3 Many histiocytes are visible in BM aspirates (x400)



Fig. 4 Both metacarpal bones cannot be seen in bone x-ray

진단이 되는 평균나이는 8세이나 그범위는 0-48세로 광범위하고 적어도 10% 정도에서는 16세 이후에야 진단이 내려지는데 보통은 비혈액학적 합병증 때문에 성형외과, 내분비내과, 심장내과, 신장내과, 비뇨기과 등을 방문해서 우연히 진단이 내려지는 경우도 있다. 저자들이 경험했던 환자에서는 병력상 생후 3개월에서 빈혈이 나타난 점으로 보아 혈액학적 증상이, 드물게, 조기 발생한 예라고 생각된다. 동반되는 기형은 피부의 국소 색소 침착, 상완의 엄지와 요골이상, 소두증, 신장과 요관이상, 기타 골격이상, 청력소실과 귀의 기형, 눈의 이상 순이다.

본 질환의 진단은 과거엔 임상증상과 동반되는 기형으로 진단을 내렸으나, 1960년대 중반 mitomycin C 또는 diepoxybutane (DEB)과 같은 DNA cross-linking agents의 사용으로 염색체의 경미한 변형도 발견이 가능해짐에 따라 선천성기형이 없거나 재생불량성 빈혈로 발생되지 않은 예의 진단도 가능하게 되었다. 본 증례의 염색체 검사소견은 정상이었으나 DEB같은 물질을 사용하지 않아 subtle gap, breakage를 찾지못했을 가능성도 있다. 평균 기대수명은 Alter에 의하면 16세이고 International Fanconi anemia Registry(IFAR)에 의하면 25세이며 사망의 주원인은 범혈구감소증으로 인한 출혈과 감염이다¹⁾.

androgen으로 치료한 경우, 치료하지 않은 환자와의 수명차이는 약 4년정도로 androgen은 수명을 연장시킬 뿐 환자를 완치 시키지는 못한다⁶⁾. 그래서 궁극적치료는 골수 이식에 의존할 수 밖에 없는데 91년까지 미국에서 골수이식이 약 100례 정도에서 행해졌다⁶⁾. Seattle에서 1973년 3월 부터 1990년 8월 사이에 Fanconi anemia 17례에서 골수이식이 행해졌는데, 이중 5례는 leukemic transformation된 상태에서 시행되었다. leukemic transformation이 없었던 12명에서의 5년 생존율은 65%였고 18년이상 지

금까지 생존하고 있는 경우도 1례 있었다. leukemic transformation이 일어난 경우 1례에서는 8년 이상 생존 했지만 나머지는 조기 사망했다⁸⁾.

골수 공여자가 가족일 경우 Fanconi anemia gene이 만약 Homozygote로 존재할 때는 이식을 할 수 없으므로 Hb F 측정, 적혈구 크기 측정, chromosome instability stress test 등으로 이식전 검색이 필요하다. 전처치로는 cyclophosphamide를 50 mg/kg/Day용량으로 4일동안 사용하는데 증례에 따라서는 독성을 피하기 위해 이 용량을 줄여서 5 mg/kg/Day×4로 사용하기도 한다. 본 증례의 경우, 첫 아이로서 형제 골수를 얻을 수 없고 경제적 사정상 쉽게 시행할 수 없는 형편이나, 만약, 부모중 HLA type의 나머지 haplotype일부 loci가 맞을 경우, 골수 이식을 시행할 수도 있다고 생각된다.

본 질환과 감별해야 될 질환으로는 범혈구감소증을 유발하는 각종 질환이나 원인이 불분명한 재생불량성 빈혈 Dyskeratosis congenita, Eastern-Dameshek 증후군 등이다.

결 론

저자들은 생후 4개월된 남아에서 임상증상, 이학적 소견, 검사소견 등으로 Fanconi anemia로 확인된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Alter BP, Knobloch ME, Weinberg Rs : Erythropoiesis in Fanconi anemia, Blood 78 : 602-8, 1991
2. Alter BP : Fanconi anemia in blacks, Am J Med Genet : 42(3) : 393, 1992
3. Auerbach AD, Rigtko A, Schroeder-Kurth Tm. International fanconi Anemia Registry : Relation of clinical sy-

- mptoms to diepoxybutane sensitivity, Blood 73 : 391-6, 1989
4. Auerbach A.D. : Allen RG Leukemia & preleukemia in Fanconi anemia patients, A review of the literature & report of the International Fanconi Anemia Registry. Cancer Genet Cytogenet : 51(1) : 1-12, 1991
 5. Auerbach A-D : Fanconi anemia & leukemia : tracking the genes, Leukemia 6(Suppl 1) : 1-4, 1991
 6. Blanche P., Alter B.P. : Fanconi Anemia current concepts. Am J Ped Hematol Oncol 14(2) : 170-176, 1992
 7. Chaganti RS : Houldsworth J : Fanconi anemia : a pleotropic mutation with multiple cellular & developmental abnormalities Ann Genet : 34(3-4) : 206-11, 1991 157-162
 8. M.E.D Flowers, K.C. Doney, R. storb H. J.Deeg, J.E.Sanders, K.M. Sullivan, E, Bryant R.P. Witherspoon, F.R. Appelbaum C.D. Buckner, J.A. Hansen & E.D. Thomas : Marrow Transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic transformation : an update of ter Seattle experience Bone Marrow Transplantation 9 : 167-173, 1992
 9. Strathdee C.A., Buchwald M. : Molecular and Cellular Biology of Fanconi Anemia, Am J Ped Hematol Oncol 14 (2) : 177-185, 1992
 10. 이상일 외 : Fanconi씨 빈혈 5례, 소아과 24 : 153, 1981
 11. 차동환 외 : Fanconi씨 빈혈 1례, 소아과 26 : 808, 1983
-