

재생 불량성 빈혈환자에서 발생한 이차성 혈색소증 - 1부검에 -

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 진단병리과

홍승모 · 윤길숙 · 김영민 · 이호정 · 강경훈 · 김온자

Secondary Hemochromatosis in a Patient with Aplastic Anemia

- An autopsy case report -

Seung-Mo Hong, Ghil Suk Yoon, Young Min Kim, Hojung Lee,
Gyeong Hoon Kang, and On-Ja kim

Department of Diagnostic Pathology, Asan Medical Center College of Medicine,
University of Ulsan, Seoul 138-736, Korea

We report an autopsy case of secondary hemochromatosis associated with multiple frequent blood transfusion for the treatment of aplastic anemia. A 23-year-old man had been diagnosed as having aplastic anemia at the age of 13. He received a whole blood transfusion, about 1280 ml, every month during the past 10 years. Recently he developed diabetes mellitus and a congestive heart failure. The autopsy revealed that multiple organs were affected by secondary hemochromatosis, including the liver, heart, pancreas, spleen, bone marrow, stomach, thyroid gland, adrenal glands, and testes. The lungs and liver showed gross and microscopic findings consistent with a congestive heart failure in addition to hemochromatosis. The details are presented. This is a case of rare secondary hemochromatosis occurring in a young man and presenting the classic histopathologic changes indistinguishable from those of primary hemochromatosis. (*Korean J Pathol* 1998; 32: 608~612)

Key Words: Anemia, Autopsy, Blood transfusion, Hemochromatosis

서 론

혈색소증은 인체내 여러 장기의 실질세포에 철질의 과다 축적으로 인하여 간, 췌장, 심장 및 뇌하수체 등의 조직손상과 기능장애를 초래하는 질환이다. 혈색소증은 특발성 혈색소증과 이차성 혈색소증으로 분류된다. 특발성 혈색소증은 일차성 또는 유전성 혈색소증으로 불리우며 상염색체 열성 유전질환이다. 반면에, 이차성 혈색소증은 여러 질환들에 의해 이차적으로 과도하게 철이 축적되는 질환으로, 이에에는 지중해 빈혈, 철

적모구성 빈혈, 재생불량성 빈혈 등의 무효조혈 (ineffective erythropoiesis)에 의한 빈혈 등과 알코올성 간경변, 만성 바이러스성 간염, 만발 피부포르피린증 등의 간질환, 반투철침착증 등의 철의 섭취증가, 선천성 무트렌스페린혈증과, 수혈 및 철과 텍스트란의 주입, 장기간에 걸친 혈액투석 등의 비경구적인 철의 과다에 의해 발생한다.¹

혈색소증에서 여러 장기에 대한 조직병리학적 소견을 기술한 국내의 보고는 없었다. 저자들은 이에 재생불량성 빈혈환자에서 다발적인 수혈로 인해 발생한 이차성 혈색소증 1예를 부검 하였기에, 부검소견 및 조직학적 소견을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

23세 남자 환자가 10년전 재생불량성 빈혈로 진단받

접 수: 1997년 12월 4일, 게재승인: 1998년 6월 30일
주 소: 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 우편번호 138-040
아산재단 서울중앙병원 진단병리과, 강경훈
ISSN : 0379-1149

은 후 매달 약 1,280 ml의 선혈을 10년 동안 수혈받았다. 환자는 위장관출혈, 비출혈, 혈관절증 등으로 1년에 4번 정도 매해 여러 차례 입원하였으며, 2달전에는 당뇨병이 반병하였고 약 1달전에 울혈성 심부전이 생겨 이로 인하여 사망하였다.

부검시 신장은 170 cm이었고, 체중은 63 kg이었다. 외견상 전신부종이 심하였고, 피부는 황갈색이었으며 주름이 잡힌 부위는 진한 갈색을 보였다. 아랫 입술과 목 등에서 점상출혈이 관찰되었다. 피하 조직에서는 부종액이 흘렀고, 골격근은 빈혈로 인하여 분홍색을 띠었으며, 근위축이 현저하였다. 흉강에는 약 2,000 ml, 복강에는 1,000 ml의 맑은 노란색의 장액이 차 있었다. 심장은 300 gm이었고, 양측 심방과 심실은 확장되어 있었고, 유두근은 편평하였으며 심첨부는 등굴었다. 심방과 심실의 확장에도 불구하고 심실벽과 심방벽은 두터웠다. 폐는 좌우의 무게가 각각 230 gm과 290 gm이었고

양측폐의 하엽에서 미만성의 폐부종 소견이 관찰되었다. 갑상선은 무게가 25 gm으로 절단면은 홍갈색이었고 경도는 연성이었다. 간의 무게는 2,200 gm이었고 피막과 단면은 불완전한 결절성 변화를 보였으며 단단하고 진한 갈색이었다 (Fig. 1). 비장은 250 gm으로 비대해져 있었고 단면은 단단하고 진한 갈색을 띠었다. 췌장은 갈색과 노란색으로 얼룩져 있었고 소엽부위는 갈색을 띠었다. 미만성의 지방조직 변화가 소엽사이에서 관찰되었다 (Fig. 2). 림프절은 커지지 않았고 위장관에는 특별한 이상소견이 없었다.

조직학적 소견상 혈철소의 침착은 간, 심장, 췌장, 비장 등에서 심하였고, 부신, 고환, 위장, 골에서도 중등도 또는 경도의 혈철소 침착이 관찰되었으나, 신장과 폐실질내의 혈철소 침착은 거의 없었다.

간은 전엽성의 심한 혈철소 침착을 보였으며, 모든 간세포와 Kupffer세포에서 혈철소 과립이 침착되었다. 문

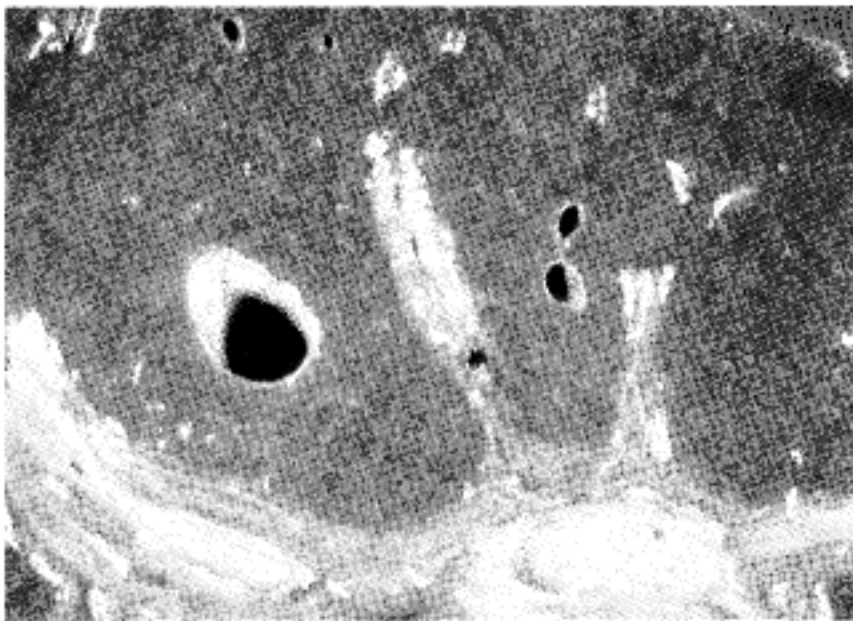


Fig. 1. The enlarged liver is brown and firm and shows mottled appearance.

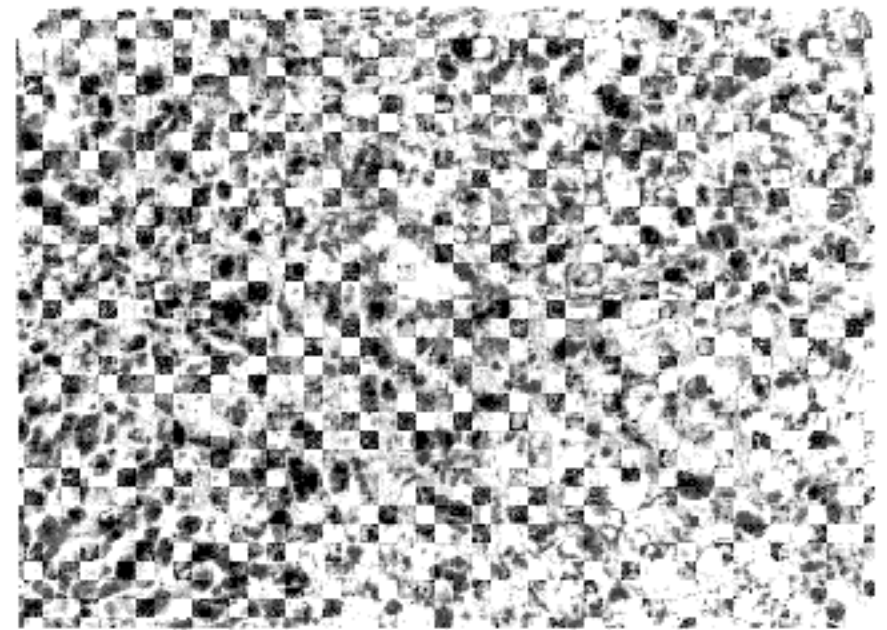


Fig. 3. Light microscopic examination of liver shows diffuse centrilobular ischemic necrosis and atrophy due to chronic congestive heart failure.

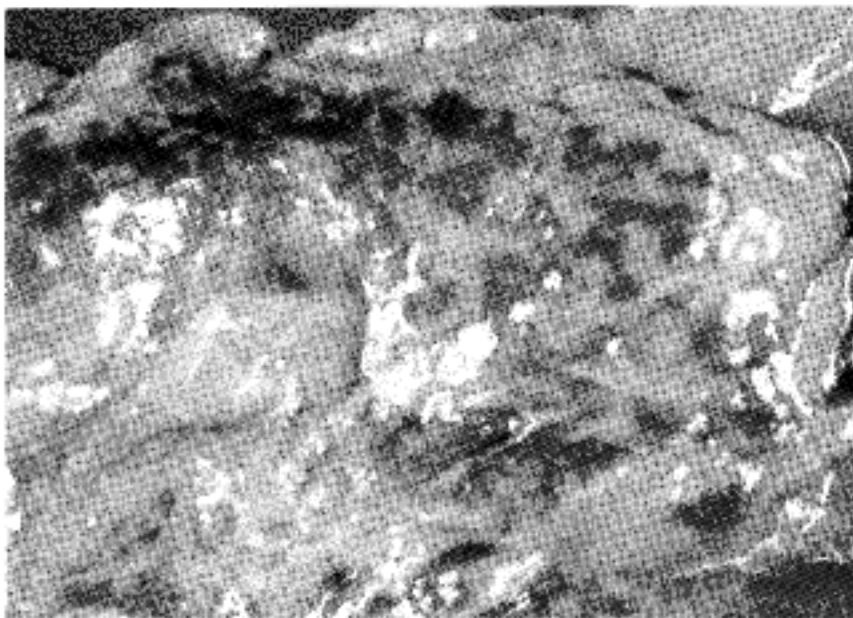


Fig. 2. The pancreas is variegated by tan and yellow hue. Diffuse fatty infiltration is observed between parenchymal lobules.

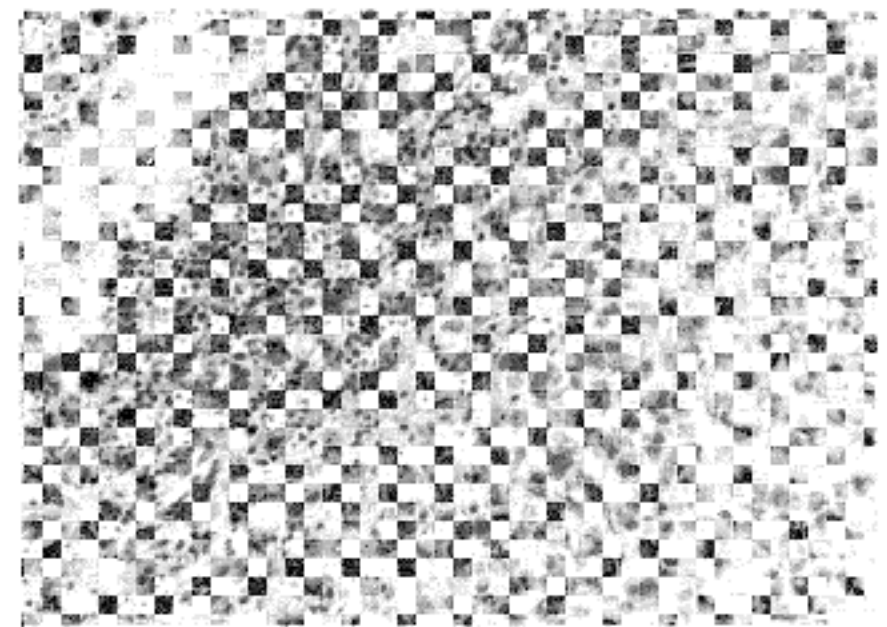


Fig. 4. Diffuse hemosiderin accumulation not only in hepatocytes and Kupffer cells, but also in biliary epithelial cells and macrophages of portal spaces.

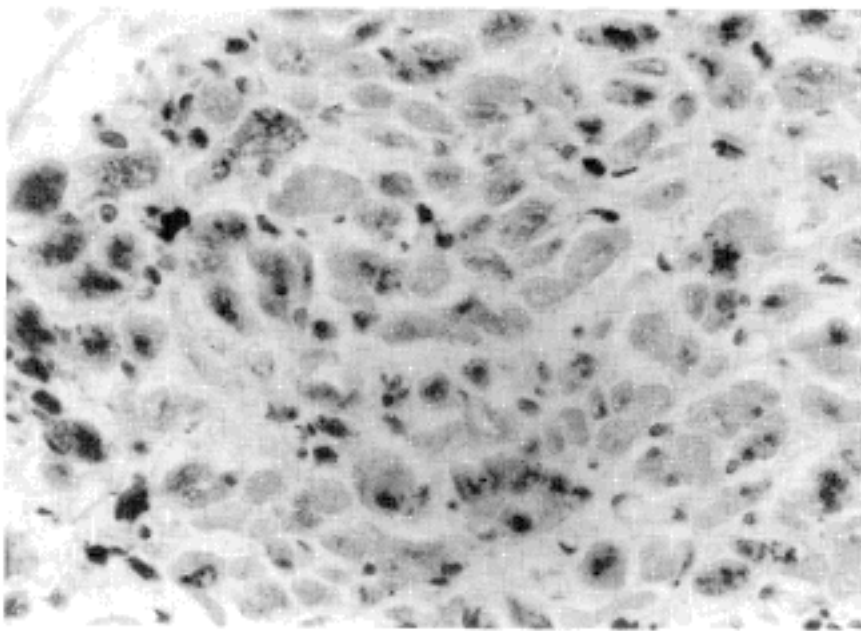


Fig. 5. Hemosiderin granules are deposited within the myocardial fibers. Atrophic and compensatory hypertrophic myocardial fibers are noted. (iron stain)

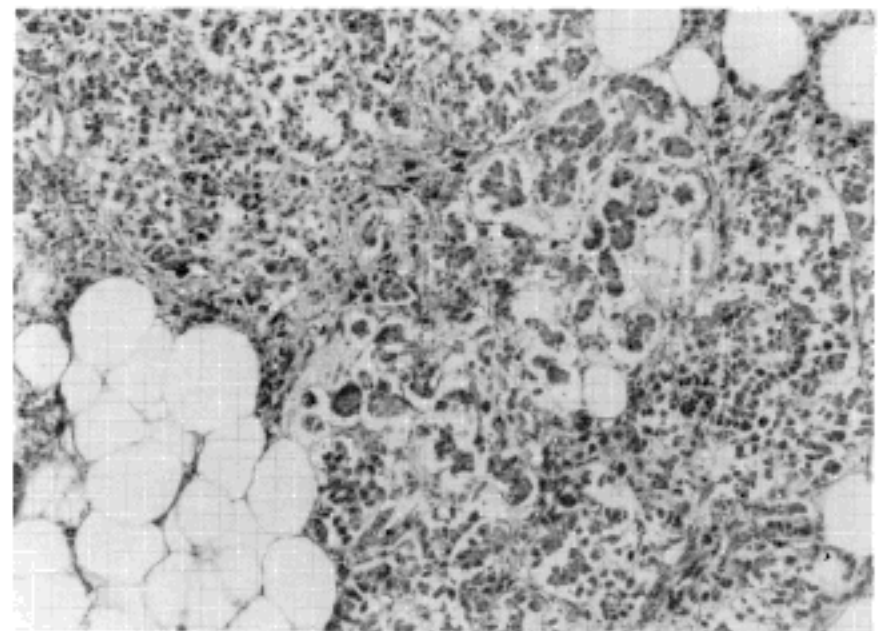


Fig. 6. The pancreatic parenchymal atrophy and fatty infiltrations in pancreas are noted. Hemosiderin granules are deposited in acinar cells, islet cells, and stromal fibroblasts.

맥역에서도 혈철소가 침착되어 있었고, 문맥역의 대식세포와 담관상피세포에서 혈철소가 보였다 (Fig. 3). 소엽중심대의 허혈성 괴사와 지방변성이 관찰되었으며 가교상 섬유화가 보였다 (Fig. 4). 심장에서는 중증도의 혈철소가 심근세포에 침착되었으며, 심근세포의 소실 및 위축이 보상성 비대와 함께 나타났고, 간질의 부종이 관찰되었다 (Fig. 5). 췌장은 실질의 위축과 이에 동반되는 미만성의 지방세포 침윤이 있었고, 혈철소의 침착은 기질의 대식세포와 섬유모세포에서 현저하였으며, 포상세포에서도 관찰되었고 내분비세포에서의 침착은 가장 덜하였다 (Fig. 6). 비장의 대식세포, 세망내피세포, 혈관내피세포 등에서 혈철소가 미만성으로 침착되었고 혈관은 녹갈색을 띠었다. 골내 골주의 두께는 정상이었고, 골수는 10% 이하의 세포충실성을 보였으며, 골수성, 적혈구성세포 등이 감소하였다. 거대핵세포는 관찰되지 않았고 세망내피세포는 다량의 혈철소의 침착을 보였다. 고환의 세정관은 생식세포 형성부전을 보였으며, Sertoli세포만이 관찰되었고 Sertoli세포에서 혈철소의 침착을 보였다. 세정관의 치밀관은 현저히 두터워졌으며, 간질에서는 섬유모세포의 증식과 부종이 관찰되었고 Leydig세포는 관찰되지 않았다. 갑상선은 여포상피에서 혈철소의 침착을 보였고 혈관내피세포와 기질에서의 혈철소의 침착은 없었다. 여포내로 탈락된 세포와 대식세포는 혈철소로 차 있었고, 이로 인하여 핵의 관찰이 어려웠다. 부신은 피질과 수질 모두에서 혈철소가 침착되었지만, 주로 피질의 사구대와 외부속상대에서 가장 현저하였다 (Fig. 7).

신장은 전체면적의 약 1% 이내에서 혈철소가 침착되었고, 원위세뇨관과 수질의 혈관내피세포에서만 경미한 혈철소의 침착을 보였다. 위장은 점막층에서만 혈철소의 침착이 있었고, 주세포, 벽세포, 고유층의 대식세포, 혈관내피세포 등에서 혈철소의 침착을 보였다. 폐에서는 폐부종과 국소적인 폐포출혈이 동반되었으며, 주로

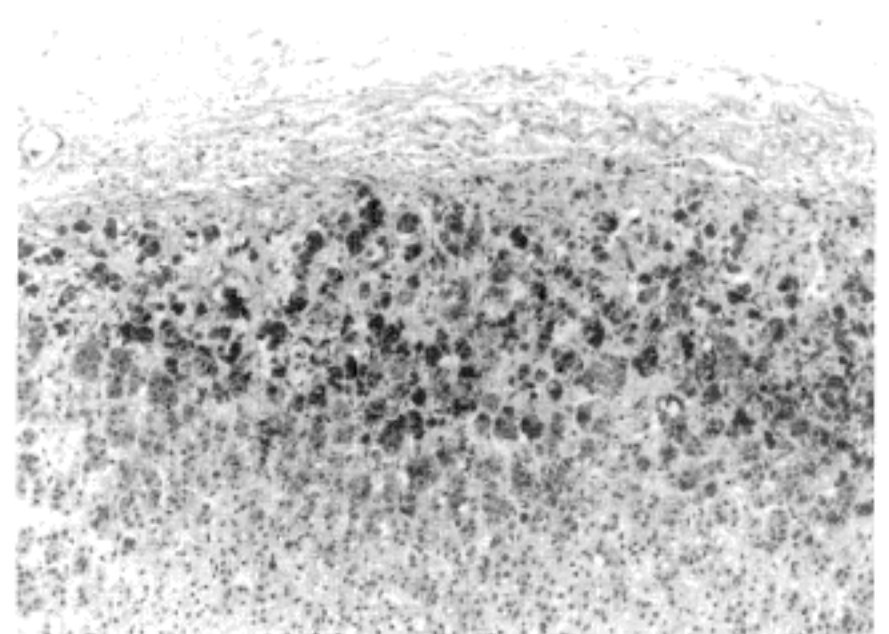


Fig. 7. Dense hemosiderin deposits are observed in the zona glomerulosa and fasciculata of the adrenal gland.

출혈부위와 폐포강의 삼출액이 있는 부위에서 혈철소의 침착이 관찰되었다.

고 찰

이차성 혈색소증은 철이 여러가지 다른 질환들에 의해 과다하게 인체내 여러 장기에 침착되는 질환으로, 무효조혈과 관련된 심한 빈혈이 가장 흔한 원인이다. 이들 질환에서 수혈뿐 아니라, 철흡수 증가에 의해 과다한 철의 축적이 일어난다.

철의 과잉은 두가지 주된 기전으로 초래된다. 첫째로 철흡수의 증가를 통해 체내 저장철이 증가한다. 이는 철분의 섭취량 증가 또는 장상피의 흡수능 증가에 의해 일어난다. 일차성 또는 특발성 혈색소증에서 장상피에 의한 부적절한 철흡수 증가로 인하여 수 년동안 특별한 증상이나 징후없이 철의 저장량이 증가한다. 철흡수의

과다는 지중해성 빈혈과 철적모구성 빈혈 등의 무효조혈상태에서 일어나며, 이러한 상태에서 혈색소의 적절한 농도 유지를 위한 빈번한 수혈은 철의 과잉을 악화시킨다. 둘째로 비경구적인 철의 주입에 의해 철의 과잉이 일어난다. 이는 반복된 수혈이나 다량의 철제재주사에 의해 발생한다. 초과된 철은 다른 조직들에 사용되기 전에 세망내피계에서 처리된다. 재생불량성 빈혈환자에서 철의 장흡수는 미세한 반면에, 수혈되는 혈액이 축적되는 과도한 철의 주된 공급원으로 작용한다.

재생 불량성 빈혈환자에서의 수혈은 전신 혈철증을 빈번히 일으키지만, 실질세포 손상을 일으킬 정도로 지나친 경우는 드물며, 철은 주로 간의 Kupffer 세포와 비장, 골수, 림프절의 대식세포 등에 저장된다. Kupffer 세포와 대식세포의 철저장능력은 10단위 (3,200 ml)에서 15단위 (4,800 ml)사이의 혈액이기 때문에,² 저장능 이상의 철은 실질세포에 침착하게 된다. 본 증례에서 환자는 1달에 약 4단위 (1,280 ml) 이상의 수혈을 받아왔기 때문에, 간뿐만 아니라 신체의 모든 장기에 철이 침착되었다. 혈철소증에 의한 증상은 20 gm의 저장철이 축적된 이후에 발생한다.³

간에서의 이차성 혈색소증에 의한 조직학적 양상은 특발성 혈색소증과 유사하지만,² 철이 문맥주변 실질세포뿐만 아니라 간실질내의 Kupffer세포와 대식세포에 저장되며, 더우기 중심정맥역의 Kupffer세포와 내피세포에서 다량의 철 침착을 보이는데, 이것이 특발성 혈색소증과의 차이점이다. 철은 직접적인 간독소로 작용하기 때문에 염증반응은 잘 관찰되지 않는다. 중증도의 철이 침착된다 하더라도 경도의 섬유화만이 관찰되며 간경변으로의 진행은 매우 드물다.^{4,5} 비교적 드물게 섬유화가 진행되어 간경변을 초래할 수 있는데, 이 경우 대개 소결절형 간경변을 일으킨다. 체장은 색소의 침착이 심해짐에 따라 미만성의 간질의 섬유화와 실질의 위축을 보인다. 혈철소는 포상세포와 랑게르한스섬에서 관찰되고 어떤 경우에는 간질의 섬유성 기질에서도 관찰된다. 랑게르한스섬에 침착된 철의 농도는 당뇨병의 정도와 비례한다. 심장은 흔히 확대되고 심근 섬유안에 혈철소의 과립을 가진다. 심장에서 철에 의한 섬유화는 비교적 드물다. 심장의 흥분전도계내에서도 혈철소가 침착되어 부정맥을 일으키기도 한다. 피부는 흔히 상피의 멜라닌이 증가함에 따른 색소의 증가를 보인다. 진피내 대식세포와 섬유모세포에 혈철소가 침착하여 피부는 뚜렷한 회청색을 띠게 된다. 관절의 윤활막에 혈철소가 침착하면 급성 활막염이 발생하고, 칼슘 피로인산염 (calcium pyrophosphate)의 과도한 침착이 관절 연골을 파괴시켜 관절염을 일으키게 된다. 고환은 작아지고 위축되지만 대개의 경우 유의한 색소침착은 일으키지 않는다. 그외에도 철은 뇌하수체, 갑상선, 부갑상선, 부신 등에 침착하며 이때 이들 내분비선 중에서 뇌하수체의 기능만이 감소되게 한다.⁶

조직내의 철의 양을 측정하는 방법에는 간조직의 철

농도를 화학적인 방법을 사용하여 직접 측정하는 방법과 Perls 염색 등의 철염색을 한 후 현미경을 이용해서 철의 양과 분포를 알아보는 반정량적 방법이 있다.⁷ 본 증례에서는 반정량적인 방법을 사용하였고, 변형 Rowe 등급을 이용하였을 때,⁸ 육안으로도 청색으로 염색된 철이 잘 관찰될 정도인 4등급에 속하였다.

철과다 상태에서 조직과괴를 일으키는 세포내 기전은 잘 밝혀져 있지 않다. 철이 과다하게 축적된 실험동물의 간에서 철 유도에 의해 지질의 과산화 상태가 발생한다.⁹ 세포 환원제가 이용가능할 때, 저분자 형태의 철 또는 페리틴으로부터 동원된 철은 자유 라디칼이 매개된 반응을 유발하는데 촉매 역할을 하는 것 같다.¹⁰ 그 결과 생성된 옥시라디칼 또는 하이드로 페록사이드는 세포소기관막의 지질, 핵산, 단백질, 탄수화물 등의 다양한 세포 구조물을 파괴할 능력을 갖는다. 그러한 광범위한 손상은 다양한 세포기능의 붕괴를 일으킨다.⁹⁻¹¹ 철이 과다하게 축적된 실험동물의 간과 혈장에서의 항산화제의 양은 감소된 상태이다.¹² 그러나 인체의 간에서 만성적인 철 과다에 따른 이차적인 변화는 주로 지속적인 섬유화로 궁극적으로는 간경변이 초래된다. 간세포내 철축적으로 인한 지질의 과산화가 어떻게 Ito세포로 하여금 교원질 생성 증가를 일으키는 지는 잘 밝혀져 있지는 않으나, Bonkovsky등¹³은 다음의 가설을 제시하고 있다. 간세포의 철과다가 지질의 과산화를 일으키고, 그 결과 세포손상 또는 세포사를 일으키게 된다는 것이다. 철과다로 손상받거나 죽은 간세포는 Kupffer세포에 의해 탐식되고, 탐식한 Kupffer세포는 활성화되어, TGF- β 1 같은 전섬유형성유도성 사이토카인을 분비한다. TGF- β 1과 다른 전섬유형성유도성 사이토카인은 Ito세포를 활성화시켜 교원질의 생성을 증가시킨다.

저자들은 재생불량성 빈혈환자에서 다발적인 수혈로 인해 발생한 이차성 혈색소증을 일으킨 1예를 부검하였기에, 부검소견 및 조직학적 소견을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 861-3.
2. Ley TJ, Griffith P, Nienhuis AW. Transfusion hemosiderosis and chelation therapy. Clin Hematol 1982; 11: 437-64.
3. McGee JOD, Isaacson PG, Wright NA. Oxford textbook of pathology. Oxford: Oxford University Press, 1992; 1369-76.
4. Bothwell TH, Charlton RW, Cook JD, Finch CA. Iron metabolism in man. Oxford: Blackwell, 1979.
5. MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burr AD, Portmann BC. Pathology of the liver. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995; 219-41.
6. Ivan D, James L. Anderson's pathology. 10th ed. St. Louis:

- Mosby-Year Book, Inc., 1996; 2622-3.
7. Bonkovsky HL, Banner BF, Rothman AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1997; 3: 759-68.
 8. Rowe JW, Wands JR, Mezey E. Familial hemochromatosis: Characteristics of the precirrhotic stage in a large kindred. *Medicine* 1977; 56: 197-211.
 9. Brock JH, Halliday JQ, Pippard MJ, Powell LW. Iron metabolism in health and disease. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 311-51.
 10. Britton RS, Ferrali M, Magiera CJ, Recknagel RO, Bacon BR. Increased prooxidant action of hepatic cytosolic low-molecular-weight iron in experimental iron overload. *Hepatology* 1990; 11: 1038-43.
 11. Bacon BR, O'neill R, Britton RS. Hepatic mitochondrial energy production in rats with chronic iron overload. *Gastroenterology* 1993; 105: 1134-1140.
 12. Dabbagh AJ, Mannion T, Lynch SM, Frei B. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo. *Biochem J* 1994; 300: 799-803.
 13. Bonkovsky HL, Ponka P, Bacon BR, Drysdale J, Grace ND, Travill AS. An update on iron metabolism: summary of the fifth international conference on disorders of iron metabolism. *Hepatology* 1996; 24: 718-29.
-