

근무력증과 왜소증을 동반한 Bartter syndrome 1례

아주대학교 의과대학 소아과학교실
김인성 , 강주형 , 신윤희 , 이동국 , 김순남 , 배기수

=Abstract=

A Case of Bartter Syndrome with Muscle Weakness and Short Stature

In Sung Kim, M.D., Ju Hyung Kang, M.D., Yun Hei Shin, M.D.,
Dong Kuk Lee, M.D., Soon Nam Kim, M.D., and Ki-Soo Pai M.D.

*Department of Pediatrics,
Ajou University, School of Medicine, Suwon, Korea*

Bartter syndrome is a rare disorder characterized by the association of hypokalemic hypochloremic metabolic alkalosis, hyperreninemia, hyperaldosteronemia, short stature and nephrocalcinosis. This disorder presents with hyperplasia of juxtaglomerular apparatus on renal biopsy.

We experienced a case of late-onset Bartter syndrome with nephrocalcinosis in a 9-year-old boy, whose chief pictures were muscle weakness, short stature, persistent sterile pyuria and microscopic hematuria. We report this case with a brief review of related literatures. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2002 ; 10 : 259-65)

Key words : Nephrocalcinosis, Muscle weakness, Short stature, Bartter syndrome, Hypokalemia

서 론

접수 : 2002년 10월 7일, 승인 : 2002년 10월 19일
책임저자 : 배기수
경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 소아과학교실
전화 : (031) 219-5163 FAX : (031) 219-5169
E-mail : kisoopai@ajou.ac.kr

Bartter 증후군은 1962년 Bartter 등¹⁾에 의해 처음 보고된 매우 드문 질환으로, 주로 사춘기 이전에 발병하며 신세뇨관의 기능장애

로 인한 저칼륨성 대사성 알칼리증 및 부종이 없는 정상혈압과 성장장애를 보이며, 신병리소견상 신사구체 부근장치(Juxtaglomerular apparatus)의 과증식을 특징으로 하는 질환이다.

현재 국내문헌에 보고된 예로서, 성장장애와 설사, 수유부진을 보인 4개월 남아²⁾, 성장장애와 저칼륨혈증을 보인 9개월 남아³⁾, 탈수증과 성장장애를 보인 5개월 남아⁴⁾, 전신피로감을 주소로 내원한 31세 여자⁵⁾ 등 총 4례가 있다. 본 저자들은 심한 근무력증 및 왜소증을 주소로 내원한 9년 3개월 남아에서 지속적인 저칼륨혈증, 대사성알칼리증, 고알도스테론혈증과 신석회화증의 소견을 보인 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 이O현, 9년 3개월, 남아

주 소 : 근무력증, 왜소증

출생 및 과거력 : 환아는 재태기간 40주, 출생체중 3.2 kg, 제왕절개 분만된 환자로 특별한 주산기 문제는 없었다.

가족력 : 환아는 두 형제중 첫째로, 유전적 질환, 선천성 기형등의 특이 가족력은 없었다.

현병력 : 환아는 평소 키가 작다는 말을 듣고 내원 1개월전 저신장 평가위해 본원 외래 내원하여 시행한 소변검사상 현미경적 혈뇨와 농뇨 소견보이고 단순 복부촬영상 양측 신장에 고음영의 석회화 소견보여 본원 소아과에 입원하였다.

진찰 소견 : 입원 당시 만성 병색소견을 보였으며, 혈압 100/70 mmHg, 맥박수 95회/min, 호흡수 24회/min, 체온 36.5℃이었고 성장 발육치는 체중 20.4 kg(3 백분위 이하), 신장 121 cm(3 백분위 이하), 두위 51.4 cm(10 백분위), 신장연령(height age) 7세였다.

환아 의식은 명료하였고 두경부 소견과 흉부 및 복부진찰 소견, 사지진찰 소견에서는 특이 소견 없었으나 신경학적 검사에서는 양측 상하지에 Grade IV 정도의 근력저하 소견보였다.

검사소견 : 입원당시의 말초혈액소견은 백혈구 7,070/mm³, 혈색소 13.3 g/dl, 적혈구용적율 37.5%, 혈소판 433,000/mm³이었다. 혈청 전해질은 Na⁺ 135 mEq/L, K⁺ 2.3 mEq/L, Cl⁻ 96 mEq/L이었다. 동맥혈 가스소견상 pH 7.50, PaO₂ 186 mmHg, PaCO 28.6 mmHg, HCO₃⁻ 22.7 mmol/L (room air) 소견 보였으며 혈액화학 검사상 BUN/Creatinine 22.6/0.6 mg/dL, Ca/I.P 8.7/4.9 mg/dL, Mg 2.0 g/dL이었다. 소변 검사에서 비중 1.010, pH 7.0이었고 당, 단백과 케톤은 검출되지 않았고, 요침사 검사상 백혈구가 25개/HPF였다. 24시간 요검사상 칼륨 배설량은 11.2 mmol/L(정상범위 2.5-125)였으며, 크레아티닌 청소율은 110.9 mL/min/1.73m²이었다. 갑상선 호르몬 및 뇌하수체 호르몬 기능검사는 정상이었고, 염색체검사도 46, XY로 정상이었다.

방사선 소견 : 환아의 골연령은 5세로 지연되어 있었다. 단순 복부사진상(Fig. 1) 양측

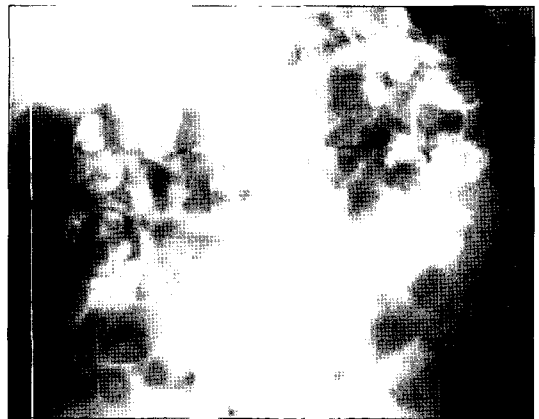


Fig. 1. KUB shows calcification in the medullary portion of both kidneys.

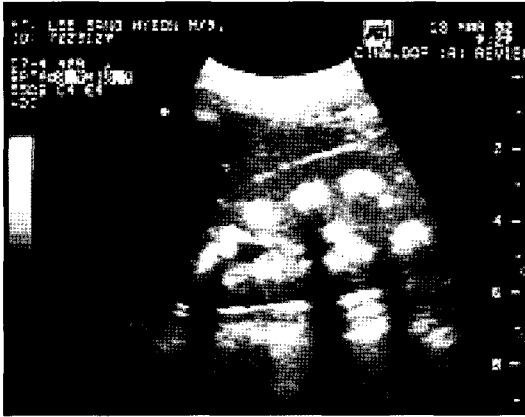


Fig. 2. Abdominal Ultrasound scan demonstrating well defined calcification in the medullary portion of right kidney.



Fig. 3. Intravenous pyelogram shows symmetrically well defined calcification in the medullary portion of both kidneys.

신장 전반에 석회화가 있음을 볼 수 있었으며, 복부초음파 검사상(Fig. 2) 양측 신장 수질 부위에 경계가 명확한 석회화 소견이 관찰되었다. 정맥내 신우촬영 (Intravenouspyelography)상 신피질부가 잘 조영되어 수질부 석회화와 잘 구분이 되었다. 요관폐색 소견은 없었으나 좌측 요관이 확장된 소견을 보였다 (Fig. 3). ^{99m}Tc DTPA 스캔상 양측 신장으로 혈류 분포는 양호하였으며, 양측 신실질에서

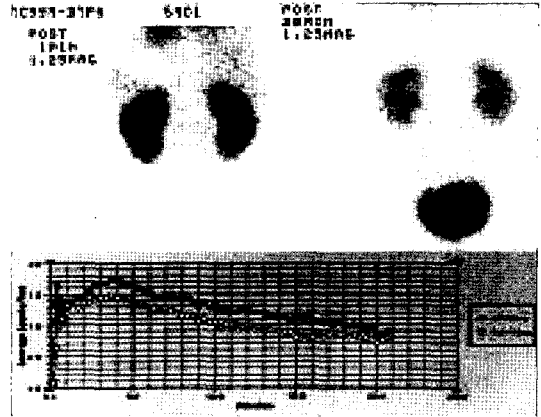


Fig. 4. ^{99m}Tc DTPA scan shows adequate perfusion and function in both kidneys except mild excretion delay.

약물이 지연 배설되는 소견을 보였다(Fig. 4).
 치료 및 경과 : 입원 첫날부터 염화칼륨 (KCl) 3 mEq/kg/day을 정주 투여를 하였으며, 입원 5일째부터는 칼륨 1 mEq/kg/day 경구 및 알다톤(Aldactone[®]) 2.5 mg/kg/day 2회 분복 경구 투여하여 저칼륨혈증은 입원 8일째 교정되었다. 입원당시 시행한 혈장 레닌과 알도스테론은 각 5.30 ng/ml/hr(정상 범위 : 4.4이하), 71.1 ng/dl(정상 범위 : 3-35)로 증가된 소견을 보였다. 입원 12일째부터 칼륨 2 mEq/kg/day, 알다톤 2.5 mg/kg/day 경구 투여만으로 혈청 전해질은 정상으로 유지되고 있으며(Table 1), 6개월 추적 중 혈청 전해질은 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-/\text{CO}_2=138/3.5/99/24$ mMol/L로 유지되고 있다. 환자의 만성병색 소견은 전해질 교정과 더불어 호전되었으며 양측 상하지 근력은 Grade V로 거의 정상화되었다. 입원시부터 보였던 무균성 농뇨는 같은 정도로 지속되고 있다. 환자의 신장 표준편차지수(height SDS)는 -2.4이며, 신장연령이 7세로 실제 나이에 비하여 2년이상 차이를 보여 성장호르몬 4 unit/kg 주 5회 피하주사하였다. 6개월간 치료 후 신장 126 cm(10 백분위, 신

장표준편차지수 -1.6), 체중 21.3 kg (3 백분위 이하), 신장 연령 8.3세로 호전되었다.

Table 1. Follow up laboratory findings along with medications.

Follow up days	#1	#2	#3	#7	#8	#13	#30	#180
Daily supplements								
K ⁺ (mEq/kg/day)	1.0	1.5	2.0	3.5	3.5	2.5	1.5	1.2
Aldactone(mg/kg/day)				2.5	2.5	2.5	1.25	2.0
Na ⁺ (mEq/ℓ)	135	139	140	136	135	139	134	138
K ⁺	2.3	2.3	2.5	2.8	3.6	3.7	4.6	3.5
Cl	96	98	101	102	98	101	99	99
CO ₂	24	25	23	22	24	23	24	24
Urine S.G.	1.01	1.01	1.01	1.01	1.01		1.01	1.01
WBC esterase	+++	+++	+++	+++	+++		+++	+++
WBC(/HPF)	16	25	19	22	15		32	28
RBC(/HPF)	0	1	0	3	0		0	1

고 찰

Bartter 증후군은 1962년 Bartter 등에 의하여 처음 기술된 드문 질환으로 대부분 영아기, 특히 6개월에서 1세 사이에 반복되는 탈수증, 성장부진을 보이는 질환으로 드물게 아동기나 청소년에 진단되기도 한다.

본 증례는 영아에서 발병되었던 국내 보고와 달리 청소년기 이전 시기에 발현됐다는 점이 이채롭다²⁻⁴⁾. 많은 예에서 가족성 경향을 보이며 상염색체 열성 양식으로 유전되기도 한다⁶⁾. 본 증례에서는 본 질환을 의심할 만한 가족력이나 원인적인 요소를 발견할 수 없었다.

본 질환의 증상은 다양하나 주로 골격계나 위장관, 비뇨기 계통에 해당하는 증상과 저칼륨혈증에 의한 증상들이 대부분이다. 영아나 소아에서는 성장부진, 수유곤란, 탈수증, 다

뇨, 다음, 근력약화가 현저하며 성인에서는 근위부 근력약화가 주증상으로 나타난다. 이외에도 변비, 근육경련, Chevostek 징후, Trousseau 징후, 경련 등이 나타날 수 있으며 드물게는 구루병, 신석회증, 통풍과 지능저하가 동반된다^{7,8)}. 이러한 증상들은 대부분 저칼륨혈증에서 기인한다. 왜소증도 소아에서 발견되는 증상 중의 하나이며, 본 환자에서도 왜소증과 신석회증을 관찰할 수 있었다.

한편, James 등⁹⁾은 본 질환을 가진 두 명의 영아에서 몸에 비해 큰 머리, 돌출된 이마, 큰 눈과 이개, 삼각형의 안면, 입 가장자리가 늘어져 찡그리는 표정 등의 특징적인 소견을 기술하였다.

본 질환의 특징적인 검사소견은 신장에서 칼륨 소실에 의한 저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증 등이며, 요중 K⁺이 20 mEq/L 이상이 되고, Cl⁻도 20 mEq/L 이상이다. 혈중에서는 HCO₃⁻ 30 mEq/L 이상, 동맥혈 pH 7.45 이상의 대사성 알칼리혈증이 있으며 혈장 레닌 및 알도스테론이 상승되어 있다. 소변검사에서 비중이 대개 1.010이하로서 요농축에 장애를 보이고 알칼리성을 띄며 간혹 단백뇨나 혈뇨가 나타날 수가 있다.

Gitelman 등¹⁰⁾은 Bartter 증후군의 약 20%에서 저마그네슘혈증이 나타난다고 하였으나, 본 환자에서 마그네슘치는 정상이었다. 그밖에도 요중 프로스타글란딘(prostaglandin) 분비 및 혈중 적혈구생성인자(erythropoietin) 농도 증가와 적혈구 증가증(polycythemia) 등의 소견을 보일 수 있으며, 신성요붕증(nephrogenic diabetes insipidus)이 나타날 수도 있다. 대개 혈압은 정상이며 부종은 나타나지 않는다.

방사선 검사상 때로 골연령의 지연을 볼 수 있고 정맥내 신우촬영술상 간혹 집합관 및 요관, 방광의 확장을 볼수 있는데, 이것은 빠른 요속 및 저칼륨혈증에 의한 요관 연동

운동과 방광수축능의 저하에 기인한다고 한다¹¹⁾. 본 환아는 골연령이 5세로 감소되어 있었으며, 정맥내 신우 촬영술상 좌측 요관의 전반적 확장 소견을 보였다.

가장 특징적인 신병리소견은 신사구체부근 장치의 과증식과 비대이며 치밀반점(macula densa)을 포함한 사구체부근 복합체(juxtaglomerular complex)의 모든 부위가 침범될 수 있다. 또한 신수질 간질세포가 과증식된 소견을 볼 수 있는데 이는 특수 염색검사상 프로스타글란딘 생성과 연관된 것으로 평가되고 있다.

본 질환의 병인에 관해서는 여러 가지 학설이 많으며 아직 논란의 대상이 되고 있다.

Bartter 등¹⁾은 일차적인 원인이 안지오텐신의 승압작용에 대한 혈관반응의 장애에 있으며 이에 대한 보상작용으로 레닌분비가 증가하고 이차적으로 안지오텐신 및 알도스테론 분비가 증가하기 때문에 저칼륨성 대사성 알칼리혈증을 초래한다고 하였다.

Kurtman 등¹²⁾은 본 질환의 병인으로 헨리씨 고리(Henle's loop)에서 염분흡수의 결함이 있다고 주장하였는데, 따라서 원위부세뇨관으로 나트륨 및 염분운반이 증가하고 칼륨의 배설이 조장되어 저칼륨혈증이 초래되고 신장에서 프로스타글란딘 E₂(PGE₂)합성이 증가되며 레닌-안지오텐신-알도스테론 축을 자극하여 원위부 세뇨관에서 칼륨의 배설을 항진시킨다는 것이다.

한편, Gill 등¹³⁾은 이 이론에서 헨리씨 고리의 염분 운반장애가 프로스타글란딘과는 무관하다고 하였다. 또한 유리수분 제거율(free water clearance)이 감소되어 있는 것으로 보아 염분 재흡수 장애의 부위가 근위부 세뇨관이나 상행 헨리씨고리가 아니라 원위부 세뇨관이라는 견해도 있다.

Bartter 증후군에서 최근에 관심을 모으는 또 기전의 하나가 앞서 언급한 것처럼 과증

식된 신수질의 간질세포에서 프로스타글란딘이 과량 분비되며 여기에 여러 복합적인 인자가 작용한다는 것이다. Fichman 등¹⁴⁾은 프로스타글란딘이 안지오텐신에 대한 혈관수축력을 둔화시킬 뿐 아니라 신혈류량을 감소시킨다고 하였다. 특히, 프로스타글란딘 A₁(PGA₁)은 부신에서 직접 알도스테론 분비를 증가시킴으로써 프로스타글란딘이 Bartter증후군에서 궁극적인 역할을 한다고 하였다.

또한 Chebl 등¹⁵⁾도 인도메타신을 이용하여 프로스타글란딘 생성과 혈장 레닌활성도를 감소시켜 전해질 불균형의 교정 및 신석회화 발생빈도를 줄였다는 보고도 있다.

Bartte 증후군 환자에서 신석회화증의 발생에 대한 기전은 아직 명확하진 않지만 헨리씨 고리에서의 염분 재흡수 장애와 세뇨관 기능장애로 인한 요중 칼슘 분비과다와 관련되어 신수질부위 석회화증이 발생한다고 생각되어진다.

Bartter 증후군과 감별해야 할 질환들로는 지속적인 구토증 환자, 영양소실을 초래하는 만성적인 이뇨제 및 하계의 복용, 쿠싱 증후군, 일차성 알도스테론증, 한약(감초 등) 섭취 등이 있는데, 이 때는 대개 혈압 상승을 동반한다. 특히, 이뇨제 복용에 의한 경우에는 Bartter 증후군에서 볼 수 있는 모든 이상 소견이 나타나며 약 복용을 중단하면 이런 이상 소견들은 회복되기 때문에 가성 Bartter 증후군은 쉽게 감별된다¹⁶⁾. 그밖에도 신동맥 협착증, 칼륨의 하부장관으로의 소실, 이뇨제의 과다 사용, Liddle 증후군, 저칼륨성 주기성 마비 등이 감별질환에 해당한다¹⁷⁾.

Bartter 증후군의 치료는 증세에 대한 보존적 치료이며 일반적으로 전해질 불균형이나 혈장 레닌치를 완전히 교정하는 성공적인 방법은 아직까지 없다. 저칼륨혈증을 치료하기 위한 보편적인 방법은 다량의 칼륨보충과 함께 알도스테론 대항제인 spironolactone¹⁸⁾이

나 소변의 칼륨배설을 억제시키는 이뇨제인 triamterene, amiloride 등을 사용하는 것이다.

최근에는 혈장 레닌 및 안지오텐신의 분비를 막기위해 프로스타글란딘합성 억제제인 인도메타신¹⁹⁾, 아스피린을 사용하고 있으며, 또한 안지오텐신전환효소 억제제인 captopril[®], enalapril[®]등도 사용되기도 한다.²⁰⁾ 본 환아에서는 염화칼륨의 정주 및 경구투여와 알도스테론대항제 투여로써 임상증세 및 전해질 불균형의 개선을 볼 수 있었다.

Bartter 증후군 환자에서 성장부전의 결과에 대해 확실히 알려진 바는 없지만, 발병 연령이 이를수록 성장부전은 흔하다. 5세 이하에서 발병시 약 75%에서, 그 이후에는 40% 정도에서 성장부전이 나타난다고 한다. 그러나, 이러한 성장부전은 영원하지 않으며 사춘기에 급성장(growth spurt)이 일어나 궁극적으로 정상인의 키에 도달하는 것으로 알려져 있다. 본 환아에서는 신장연령이 7세로 실제 나이에 비해 2년이상 차이를 보여 성장호르몬을 투여하였다.

본 질환의 장기간 예후는 아직 확실하지는 않지만, 특히 1세 이하에서 발병시 사망률이 높고 약 1/3에서 정신지체가 일어난다. 사망은 주로 탈수증, 혈관 허탈, 급성 전해질 불균형, 감염 등이며 신부전으로의 이행은 아직 보고가 없다.

한 글 요 약

저자들은 본원 소아과에 입원한 9년 3개월 된 남아에서 만성병색소견, 심한 근무력증, 왜소증, 저칼륨성 대사성 알칼리혈증 및 신석회증과 좌측 요관의 확장을 보이는 영아기 이후 발병한 Bartter 증후군 1례를 경험하였기에 치료반응 및 임상경과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Bartter FC, Rronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemia alkalosis. *Am J Med* 1962; 33:811-28.
2. 황정아, 최정혜, 이재승. Bartter씨 증후군 1례. *소아과* 1987;30:922-7.
3. 이규영, 조병수, 이하영, Jay Bernstein. Bartter씨 증후군 치험 1례. *소아과* 1991; 34:849-55.
4. 윤준호, 권정은, 이재욱, 이상길. Bartter 증후군 1례. *소아과* 1993;36:1308-13.
5. 이동규, 정재면, 강준구, 김태엽, 김태중, 오호석 등. Gitelman씨 증후군으로 오진된 Pseudo-Bartter씨 증후군 1례. *대한신장학회지* 2002;21:475-80.
6. Ogiara T, Maruyama A, Nugent CA, Hata T, Mikami H, Kumahara Y Familial Bartter syndrome. *Acta Int Med* 1962;142: 906-8.
7. Robson WL, Gerald S, Williamson JB. Bartter's syndrome. *Am J Dis Child* 1979;133:633-8.
8. James CM. Bartter's syndrome. *Nephron* 1980;26:155-62.
9. James T, Holland NH, Peston D. Bartter's syndrome typical facies, and normal plasma volume. *Am J Dis Child* 1975; 129:1205-8.
10. Gitelman IJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicans* 1966;79:221-3.
11. Dehart HS, Bath NM, Glenn JF, Gunnells JC. Urologic considerations in Bartter's syndrome. *J Urol* 1974;111:420-4.

12. Kurtman NA, Gutierrez LF. The pathophysiology of Bartter's syndrome. *JAMA* 1975;234:756-9.
13. Gill JR, Bartter FC. Evidence for a prostaglandin independent defect chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 1978;65:766-72.
14. Fichman MP, Telfer P, Zia P, Speckart P, Golub N, Rude R. Role of prostaglandins in the pathogenesis of Bartter's syndrome. *Am J Med* 1976;60:785-97.
15. Chebl C Mourani, Sami A Sanjad, Carlo Y Akatcherian. Bartter syndrome in a neonate: early treatment with indomethacin. *Pediatr Nephrol* 2000;14:143-5.
16. Mizuiri S, Ozawa T, Hirata K, Takezawa K, Kwamura S. Characteristic change of the juxtaglomerular cells before and after treatment of pseudo-Bartter's syndrome due to furosemide abuse. *Nephron* 1987;46:23-7.
17. Norris SH. Quiz in month, Secondary hyperaldosteronism caused by surreptitious vomiting, diuretic abuse, or Bartter's syndrome. *Am J Nephrol* 1987;7:227.
18. Clementsen P, Hansen CL, Damkjaer M, Christensen P, Giese J. Bartter's syndrome treatment with potassium, spironolactone and ACE inhibitor. *J Intern Med* 1989;225:107-10.
19. Hornych A, Huet-de-Barochez-Y, Bariety J, Branca GF, Vigeral P, Girard JF, et al. Bartter's syndrome with normal chloride reabsorption during indomethacin. *Nephron* 1987;46:137-43.
20. Morales JM, Ruilope LM, Praga M, Coto A, Alcazar JM, Prieto C, et al. Long-term enalapril therapy in Bartter's syndrome. *Nephron* 1988;48:327.