

Gitelman 증후군 1예

전북대학교 의과대학 내과학교실

김 원·이 식·박성광·강성귀

Gitelman's syndrome (GS) (also called tubular hypomagnesemia-hypokalemia with hypocalciuria), an autosomal recessive disorder, is often not diagnosed until late childhood or even adulthood. GS is a more benign condition than Batter's syndrome. However, the syndrome is usually symptomatic and can be associated with serious clinical manifestations such as cramps, severe fatigue, polyuria, and nocturia. Patients with GS have mutations in the gene coding for the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter in the distal tubule. A defect in this transporter can account for both the magnesium wasting and the often marked decrease in calcium excretion (the opposite of the hypercalciuria seen in classic Bartter's syndrome). There is no direct correlation between the clinical phenotype and the underlying genotypic abnormality. A 37-year-old man was admitted with complaints of intermittent chest tightness and generalized weakness. He had no history of laxative or diuretic abuse or of vomiting, and he was taking no medications. Physical examination revealed a well-developed. His blood pressure was 124/80 mmHg. On admission, laboratory values were: hemoglobin 17.0 g/dl, hematocrit 48.9%, white blood cell count 11,500/mm³, platelet 424,000/mm³, BUN 18 mg/dl, serum creatinine 1.20 mg/dl, AST 27 IU/L, ALT 29 IU/L, serum sodium 137 mEq/L, potassium 2.5 mEq/L, calcium 10 mg/dl, magnesium 1.2 mg/dl, TTKG 5.0, supine PRA 32.1 ng/ml/hr, supine aldosterone, 218.9 pg/ml, pH 7.44, PCO₂ 40.5 mmHg, HCO₃⁻ 26.9 mEq/L. Follow-up laboratory values revealed: serum sodium 133 mEq/L, potassium 2.2 mEq/L, calcium 9.8 mg/dl, magnesium 1.4 mg/dl, TTKG 5.3, supine PRA 48.2 ng/ml/hr, supine aldosterone 402.9 pg/ml, pH 7.45 PCO₂ 39 mmHg HCO₃⁻ 27.4 mEq/L, 24 hours urine calcium/creatinine ratio 0.09, fractional excretion of magnesium (FEMg) 56.5%. The patient was discharged on spiro lactone 100 mg. Three months later, he remained asymptomatic and near normal serum potassium level.

Key Words : Gitelman's syndrome, Hypokalemia, Alkalosis

서 론

대사성 알칼로시스와 저칼륨혈증을 동반한 환자가 내원시에 감별해야할 질환 또는 병력으로는 자의적인 구토 (surreptitious, self-induced vomiting), 이뇨제의 남용, 혈중 mineralocorticoid 의 과다, 그리고 고혈압을 동반하지 않은 Bartter's syndrome 또는 Gitelman's syndrome 등이 있다¹⁾. 이 중에서 Bartter's syndrome과 Gitelman's syndrome은 신세뇨관의 이온 수용체의 선천적 이상으로 인해 저칼륨혈증, 대사성 알칼로시스, 고레닌혈증, 그리고 고알도스테론혈증 등이 나타나는 질환이다^{2,3)}. 그러나 이 두 질환은 이온 수용체 이상의 위치, 증상 발현

의 시기, 생화학적 차이, 그리고 신세뇨관의 기능적 검사 등으로 감별 할 수 있다. 저자들은 간헐적인 가슴 압박감과 무기력감으로 내원한 Gitelman's syndrome 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고 하고자 한다.

증 례

환 자: 37세, 남자, 박OO

주 소: 간헐적 가슴 압박감과 무기력감.

현병력: 환자는 수 년전부터 간헐적인 가슴 압박감과 무기력감을 경험하였고 3년전에 심한 가슴 압박감과 답답함으로 다른 개인병원에서 저칼륨혈증이 있었으나 자세한 검사를 받지 않았다. 최근 수 개월 전부터 무기력 증상이 악화되어 개인의원에서 시행한 검사상 저칼륨혈증 지속되어 정밀 검사 및 치료 위해 본원에 전원되었다.

책임저자: 강성귀, 전북대학교 의과대학 내과학교실
Tel: 063)250-1677 Fax: 063)274-0781
E-mail: Hope@moak.chonbuk.ac.kr

과거력: 위염으로 1년전 약물치료하였으나, 고혈압, 당뇨병, 간염, 결핵 등의 병력은 없었다.

가족력: 특이사항 없음.

진찰소견: 내원 당시 측정된 혈압은 124/80 mmHg, 맥박 75회/분, 체온 37.2°C, 호흡수 20회/분이었다. 환자는 만성 병색이었지만 그다지 힘들어 보이지는 않았고 다른 진찰소견은 정상이었다.

검사소견: 내원시 말초 혈액검사상, 혈색소 17.0 g/dl, 적혈구 용적 48.9%, 백혈구 11,500/mm³, 혈소판 424,000/mm³였다. 생화학 검사에서 BUN 18 mg/dl, 혈청 creatinine 1.2 mg/dl, AST 27 IU/L, ALT 29 IU/L, sodium 137 mEq/L, potassium 2.5 mEq/L, calcium 10 mg/dl, albumin 3.8 g/dl, magnesium 1.2 mg/dl, TTKG 5.0, plasma renin activity (PRA) 32.1 ng/ml/hr, aldosterone 218.9 pg/ml, 24시간 소변과 아침에 시행한 혈청에서 cortisol은 정상, 그리고 갑상선 기능 검사는 정상이었다. 동맥혈 가스 분석상 pH 7.44, PCO₂ 40.5 mmHg, HCO₃⁻ 26.9 mEq/L였다. 입원후 시행한 추적 검사에서는 생화학 검사상 sodium 133 mEq/L, potassium 2.2 mEq/L, calcium 9.8 mg/dl, magnesium 1.4 mg/dl (정상: 1.8-3.0 mg/dl), transtubular potassium gradient (TTKG) 5.3, PRA 48.2 ng/ml/hr (누운자세), aldosterone 402.9 pg/ml (누운자세) 이었으며 동맥혈 가스 분석에서는 pH 7.45, PCO₂ 39 mmHg, HCO₃⁻ 27.4 mEq/L의 소견을 보였다. 또 24시간 요중 calcium/creatinine ratio은 0.09, fractional excretion of magnesium은 56.5 %를 이었다.

방사선 소견: 복부 단층 사진과 신장초음파에서 특이 소견 없음.

경과: 상기 검사 소견으로 Gitelman's syndrome 진단 하에 현재 spironolactone 100 mg 복용중이며 혈중 칼륨치는 정상으로 유지되고 있고 증상없이 6개월동안 외래 추적 관찰중이다.

고 찰

Gitelman's syndrome은 상염색체 열성으로 유전되며, 사춘기 후반 또는 성인이 되어서 진단되는 질환이다⁴. 대부분의 환자들은 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증에 의한 팔, 다리의 근육 경련을 경험하고 일부 환자에서는 심한 피로감을 느끼기도 한다. 또 과반수 이상에서 염분과

수분 상실에 의한 다뇨와 야뇨를 경험하지만 신 수질 헨리 고리의 굵은 상행각 (thick ascending limb)은 비교적 정상 상태이므로 신장에서의 소변 농축 능력은 비교적 잘 유지된다⁵.

Gitelman's syndrome 환자들은 원위세관의 thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (TSC)에 대한 유전자 변이를 가지고 있고, 현재까지 40개 이상의 TSC에 대한 변이가 알려져 있으며, 유전자 변이와 나타나는 임상양상과는 직접적인 연관성은 없는 것으로 알려져 있다^{6,7}. 이 TSC의 이상으로 요중에 마그네슘의 소실과 종종 칼슘 배설의 감소가 나타나는데 이는 전형적인 Bartter's syndrome과는 다른 양상을 보여 준다.

Gitelman's syndrome과 감별진단이 필요한 경우는 정상 혈압을 가지고 있고 대사성 알칼로시스와 저칼륨혈증을 보이는 환자에서 중요한 원인들 중에 자의적인 구토와 이뇨제의 남용을 들 수 있다⁸. 레닌과 알도스테론치는 이들 상황에서 모두 증가해 있으므로 도움이 되지 않을 수 있으나 구토의 경우 저체액량과 저염소혈증에 의한 요중 염소 농도가 감소한다. 이뇨제의 남용은 과거력이 확실하지 않은 경우 이뇨제에 대한 소변 약물 검사로 확인 할 수 있으나 현재 이뇨제의 작용 여부에 따라 요중 염소 농도는 변화하므로 이를 고려하는 것이 필요하다. 헨리 고리 상행각의 Na-K-2Cl cotransporter 이상에 의한 Bartter's syndrome과의 감별은 Bartter's syndrome의 경우에 Gitelman's syndrome에 비해 훨씬 어린 나이에 발현되고, 요중 칼슘이 증가 또는 정상을 유지하며 신농축기전이 심하게 손상되어 있다는 것으로 알 수 있다⁹. 이 증례에서도 대사성 알칼로시스와 저칼륨혈증이 있었고 혈장 레닌과 알도스테론은 증가하여 있었다. 혈청 마그네슘은 감소되어 있었고 calcium/creatinine ratio은 0.09, fractional excretion of magnesium은 56.5 %이어서 Gitelman's syndrome에 합당한 소견을 보였다.

Gitelman's syndrome의 세뇨관 이상은 교정될 수 없기 때문에 치료는 결국 aldosterone 증가에 의한 이차적 효과를 감소시키는 것이 주가 된다. 대개 비스테로이드 항염증 약물(NSAID)과 칼륨 보존 이뇨제인 spironolactone의 병합치료를 혈중 칼륨 수치는 정상에 가깝게 유지될 수 있고 대사성 알칼로시스와 부분적으로 저마그네슘혈증을 교정 할 수 있다¹⁰. 하지만 대부분의 환자에서는 상기 약물 치료에 불완전하여 경구 칼륨제와 마

그네지움의 보충이 필요하며 현재 추적 검사 중인 본 증례의 경우 spironolactone 100 mg으로 증상은 소실되었다.

참 고 문 헌

- 1) Rose BD, Post TW: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed, McGraw-Hill, New York, pp. 565-567, 2001.
- 2) Stein JH. The pathogenetic spectrum of Bartter's syndrome. *Kidney Int* **28**:85-93, 1985.
- 3) Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int* **54**:1396-1410, 1998
- 4) Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, et al: Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndrome. *J Pediatr* **120**:38-43, 1992
- 5) Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, et al: Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* **59**:710-717, 2001
- 6) Toshiaki M, Isao K, Kazuo K, et al.: Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene of patients with Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* **11**:65-70, 2000
- 7) Henny HL, Nine VAMK, Lothar K, et al.: Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene in patients with Gitelman's syndrome with predominant localization to the C-terminal domain. *Kidney Int* **54**:720-730, 1998
- 8) Veldhuis JD, Bardin CW, Demers LM: Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting: Utility of urinary chloride determinations. *A J Med* **66**:361-365, 1979
- 9) Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, et al: Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hyperclaciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* **13**:183-188, 1996
- 10) Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME, et al. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* **14**:127-135, 1994