Gitelman 증후군 1예

원광대학교 의과대학 내과학교실

백승훈·이재훈·이명수·안선호·송주흥

Gitelman syndrome (GS) and Bartter syndrome have in common the cardinal symptoms of renal salt wasting, hypokalemic metabolic alkalosis, and elevated plasma renin and aldosterone levels but normal blood pressure. On the basis of clinical presentation, additional symptoms, and the biochemical profile, especially with repect to calcium and magnesium handling, these two syndromes can be discerned. It is well known that chronic intake of furosemide or thiazide cause phenotypic features of Bartter syndrome or Gitelman syndrome, repectively. Long-term abuse of furosemide can cause medullary nephrocalcinisis and chronic interstitial nephritis. We describe a case showing features of both GS and Bartter syndrome with a review of literature. A 39 year old woman presented with muscle weakness for 1 year. Her laboratory results showed hypokalemia (K^+ 2.0 mEq/L), meatbolic alkalosis (pH 7.51, PCO_2 51.4 mmHg, HCO_3^- 39.9 meq/L), and hypermagnesiuria (FEMg=14.5%) and hypocalciuria (urinary calcium/creatinine mmol/mmol=0.04), which are typical features of GS. She also revealed severe dehydration and medullary nephrocalcinosis on her KUB, which are features of Bartter syndrome. After long denial, she admitted that she had taken furosemide 160 mg/day for 4 years and then has been taking thiazide 100 mg/day since one year ago. It is thought that thiazide makes features of GS on chronic interstitial nephritis which may be caused by furosemide.

Key Words : Gitelman syndrome, Furosemide, Bartter syndrome, Thiazide

서 론

Gitelman 증후군과 Bartter 증후군은 선천성 세뇨관 질환이다[1,2]. Bartter 증후군은 영유아기에 발병하고 탈수, 저칼륨혈증을 주증상으로 하며, 현저한 고레닌혈증, 고알도스테론혈증을 보이고, 신장의 사구체 옆장치 (juxtaglomerular apparatus)의 비대를 특징으로 한다[2]. Gitelman증후군의 임상적 특징은 Bartter 증후군과 비슷하나 탈수 정도가 심하지 않고, 사춘기 이후에 발생하며, 저마그네슘혈증에 의한 테타니 (tetany)가 발생하는 것이 Bartter증후군과 다른 점이다. 임상 증상에 의한 두 질환의 감별은 어려우나 1990년 이후 분자생물학의 발달로 이온 통로 (ion channel)가 클론 (cloning)되면서 두 질환이 근본적으로 다른 이온 통로의 이상으로 발생한다는 것이 밝혀져 있다. 저자들은 furosemide와 thiazide의 장기간 복용으로 Gitelman 증후군과 Bartter 증후군의 혼합된 임상 증상을 보인 환자를 경험하였기에 보고합니다.

책임저자 : 송주흥, 원광대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 063)850-1074 Fax : 063)855-2025
E-mail : medsijh@wmc.wonkwang.ac.kr

증 례

환 자 : 39세, 여자

주 소 : 전신 무력감과 구토

현병력 : 약 1년 전부터 구토와 전신 무력감 있어 타 병원에서 치료하였으나 증세 호전 없이 지속되었고 저칼륨혈증 소견보이고 양손에 감각이상 발생하여 본원으로 전원

과거력 : 관절염으로 2년 전부터 치료한 병력이 있음.

가족력 : 특이소견 없음.

진찰 소견 : 만성병색을 보였고 내원 시 과호흡을 하고 있었다. 신장은 160 cm, 체중 33 kg, 비만도는 12.9 kg/m^2이었고. 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 78회/분, 체온은 36.7℃였으며 흉부와 복부진찰 소견상 특이소견은 없었다.

검사 소견 : 내원시 말초 혈액 검사상 Hb 12.3 g/dL, Hct 33.9%, WBC 6.59/mm^3이었고 BUN 52.1 mg/dL, Cr 2.3 mg/dL, Na^+ 128.1 mEq/L, K^+ 2.0 mEq/L, Ca 10.7 mg/dL, Mg 2.0 mg/dL, TTKG는 15.8이었다. 동맥혈 가스 분석상 pH 7.54, PCO_2 29.3 mmHg, HCO_3^- 24.3 mEq/L이었다. 생리적 식염수와 함께 칼륨을 투여한

2주 후 다시 시행한 검사에서 BUN 17 mg/dL, Cr 1.3 mg/dL, Na^+ 137.1 mEq/L, K^+ 3.1 mEq/L, Ca 9.4 mg/dL, Mg 1.7 mg/dL였다. 동맥혈 가스 분석상 pH 7.51, PCO_2 51.4 mmHg, HCO_3^- 39.9 mEq/L이었다. 체액을 보충한 후 고질소혈증이 정상으로 회복 된 것으로 보아 신전성 고질소혈증으로, TTKG 증가가 현저하여 신장으로 칼륨이 소실 된 것으로 생각되었다. 과호흡과 사구체 여과율이 회복 된 후 동맥혈 가스 검사에서 전형적인 대사성 알칼리증 소견을 보였다. 소변 검사상 단백뇨 및 혈뇨는 없었고, 소변 염소 (Cl) 75 mEq/L이었다. 소변 삼투압은 지속적으로 290-310 mosm/kg H_2O 사이에서 측정되었다. 24시간 소변검사에서 저칼슘뇨증 (urinary calcium/creatinine mmol/mmol 0.04), 마그네슘 분할 배설률 (FEMg) 14.5%로 고마그네슘뇨증(hyper-magnesuria)을 보였다. 혈장 레린 활성도 (plasma renin activity) 30.6 ng/mL/hr, 혈장 알도스테론 (aldosterone) 47.7 ng/dL로 증가하였다. KUB에서 양측 신장에서 신수질 석회화(medullary nephrocalcinosis)의 소견을 보였다.

고 찰

신장으로 염분 소실, 저K혈증, 대사성 알칼리증, 상승된 혈장 레닌과 알도스테론 그리고 정상 혈압을 보이는 염분 소실 신세관 장애 (salt losing tubular disorder)에는 Bartter증후군과 Gitelman증후군이 있으며, 발병시기, 신장에서 Ca과 Mg의 처리과정에 따른 생화학 검사 소견, 신석회화 및 체액량 감소 정도가 양 증후군의 감별에 중요하다.

Betinelli 등에 의하면 요중 칼슘 배설 감소가 Bartter 증후군과 Gitelman 증후군의 감별점이 된다고 보고하였다[3]. 이러한 요중 칼슘 배설 감소는 thiazide계 이뇨제 사용 시에 발생하는 양상과 같아서 Gitelman 증후군의 병소는 원위곡세뇨관으로 추측되었다. 쓰카모토 등은 furosemide, thiazide 투여에 따른 요 중 염소 (Cl)의 변화가 두 질환의 감별에 중요하다고 하였고, Bartter 증후군에서는 furosemide가, Gitelman 증후군에서는 thiazide가 요 중 염소를 증가시키지 못하므로 각 이뇨제의 표적 수송체인 Na-K-2Cl cotransporter와 thiazide sensitive Na-Cl cotransporter (이하 TSC)의 이상이 각각의 질환의 병소로 추측하였다[4].

1990년대에 들어와 세뇨관에 존재하는 중요한 운반체 (transporter) 구조와 기능이 분자 cloning 방법으로 밝혀지기 시작했고, aBS/HPS (antenatal Bartter syndrome or Hyperprostaglandin E syndrome)는 비후 상행각 (thick ascending limb:이하 TAL)의 NKCC2 또는 ROMK의 돌연변이[5,6], cBS (classic Bartter syndrome)은 CIC-Kb 유전자의 돌연변이[7], BSND (antenatal Bartter syndrome with Sensori neural Deafness)는 CIC-Kb의 β-subunit인 Barttin에 대한 유전자 BSND의 돌연변이[8], Gitelman 증후군은 DCT에 존재하는 NaCI cotransporter(NCCT)에 대한 유전자 돌연변이[9]에 의한 것으로 각각 밝혀졌다.

Gitelman증후군 또는 thiazide를 복용하고 있는 경우 DCT의 세뇨관측 세포막 (luminal membrane)에 있는 Na-Cl cotransporter가 억제되고 세포내 염소 농도가 떨어져 과분극 (hyperpolarization)이 일어나면 세포내로 칼슘 흡수가 증가하여 소변으로 칼슘 배설이 감소하게 된다. furosemide를 복용하는 경우와 같은 aBS/HPS에서는 세뇨관강측 (lumen)과 기저외측 세포막 (basolateral membrane)사이에 전위차가 감소하여 paracellin-1을 통해 칼슘, 마그네슘 흡수가 감소되어 칼슘이 소변으로 많이 빠져 나가게 된다. 그러나 aBS/HPS에서 소변으로 마그네슘 소실로 인한 혈중 마그네슘 감소가 잘 발생하지 않으며 그 이유는 증가된 PGE2가 DCT에서 마그네슘 흡수를 증가시키거나[10], 만성적인 체액량 감소가 근위 신세관(proximal tubule)과 TAL에서 수동적인 마그네슘 흡수를 증가시키는 기전이 제시되고 있다[11]. 만성적으로 furosemide를 복용하고 있는 경우 저마그네슘혈증은 잘 발생하지 않는다고 알려져 있다. Gitelman syndrome에서 소변으로 마그네슘이 많이 빠져 나가는 기전은 확실하게 밝혀지지 않았으나 NCCT가 완전히 차단 되면 DCT 세포의 apoptosis가 증가하여 마그네슘에 대한 흡수면적의 감소로 추측되어 진다[11,12]. 만성적으로 thiazide를 복용하는 경우 신장으로의 마그네슘 소실이 대부분 동반된다고 알려져 있다.

aBS/HPS의 경우 모든 환자에서 고칼슘요증(hypercalciuria)과 신수질 석회화가 발생하였고[13], furosemide의 경우 먹는 양과 관련되어 신수질 석회화가 발생할 수 있으나[14], Gitelman 증후군에서는 신수질 석회화가 발생하지 않는다고 알려져 있다. Bartter증후군과 만성 간질성 신염에서는 신수질의 삼투압이 떨어져 요 농축 능력이

감소하므로 소변량이 증가하고 등장뇨가 발생할 수 있다.

Gitelman 증후군은 사춘기 이후 무기력한 증상이 나타나는 경우가 많고, 저칼륨혈증에 의한 근력 저하 또는 저마그네슘혈증에 의한 테타니가 발생하는 것이 특징이고, 저마그네슘혈증에 의한 연골 석회화에 의한 관절통이 보이는 경우도 있다. Gitelman 증후군은 발병시기, 탈수의 정도, 저마그네슘혈증에 의한 테타니를 제외하고는 임상상이 Bartter 증후군과 거의 일치하므로 이 두질환의 감별 진단에는 thiazide 및 furosemide 부하 검사가 사용될 수 있고[4], 검사소견으로 저칼슘요증과 고마그네슘요증이 도움이 된다. 저칼륨혈증과 대사성 알칼리증을 보이는 환자중, furosemide를 복용하고 있는 가성 Bartter 증후군에서는 약물 복용 중에는 약물 검출이, 약 중단시에는 소변 염소가 감별 진단에 도움이 된다. 습관성 구토에는 항상 요 중 염소농도가 저하되어 있어 감별이 용이하다. 원발성 알도스테론증, apparent mineralocorticoid excess 증후군, Liddle 증후군에서는 고혈압이 생기므로 쉽게 구별될 수 있다.

본 환자의 경우 발병시기, 저칼슘요증과 고마그네슘요증은 Gitelman 증후군을 의심케 하는 소견이었고 신수질 석회화 및 심한 체액량 결핍소견과 등장성 소변 삼투압은 furosemide 복용을 의심케 하는 소견이었다. 그러나 환자가 처음에는 약물복용을 완강히 부인하여 Gitelman 증후군으로 잘못 진단 했었다. 6개월 후 체액량 부족으로 인한 세 번째 입원시에 비로소 furosemide (Lasix®) 160 mg을 4년간 먹었고 그후 1년간 thiazide (Dichlozid®) 100 mg을 먹고 있다고 시인하였습니다. furosemide 장기 복용에 의한 만성 간질성 신염 (chronic interstitial nephritis)이 있는 상태에서[15] thiazide 복용에 의한 Gitelman 증후군의 증상이 추가 된 것으로 생각하였습니다. Gitelman 증후군의 임상 소견을 보이는 경우 진단에 유전자 cloning 방법을 이용 할 수 없는 경우에는 약물 복용 여부를 확인 하는 것이 중요하다고 생각 합니다.

참 고 문 헌

1) Gitelman BH, Graham JB, Welt G : A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* **79:**221-235, 1966
2) Bartter FC, Pronove P, Gill JR, et al. : Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med* **33:** 811-828, 1962
3) Betinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, et al. : Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis : Bartter and Gitelman syndrome. *J Pediatr* **120:**38-43, 1992
4) Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K, et al. : Possible discrimination of Gitelman's syndrome from Bartter's syndrome by renal clearance study : report of two cases. *Am J Kidney Dis* **25:**637-641, 1995
5) Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, et al: Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Net Genet* **13:**183-188, 1996
6) Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, et al. : Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K+ channel, ROMK. *Net Genet* **14:**152-156,1996
7) Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, et al. : Mutattions in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* **17:** 171-178, 1997
8) Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, et al. : Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* **29:**310-314. 2001.
9) Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. : Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* **12:**24-30, 1996
10) Dai LJ, Bapty B, Ritchie G, et al: PGE2 stimulates Mg2+ uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* **275:**F833-F839, 1988
11) Konrad M, Weber S: Recent Advances in Molecular Genetics of Hereditary Magnesium-Losing Disorders. *J Am Soc Nephrol* **14:**249-260, 2003
12) Loffing J, Loffing-Cueni D, Hegyi I, et al : Thiazide treatment of rats provokes apoptosis in distal tubule cells. *Kidney Int* **50:**1180-1190, 1986
13) Seyberth H, Soergel M, Koeckerling A : Hypokalemic tubular disorders: The hyperprostaglandin E syndrome and Gitelman and Bartter syndrome. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, edited by Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DN, Ritz E. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press **1998:**1085-1094
14) Kim YG, Kim B, Kim MK, et al. : Medullary nephrocalcinisis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrol Dial Transplant* **16**(12): 2303-2309, 2001
15) Maekawa K, Fujimoto T, Shiiki H, et al. : A case of Bartter's syndrome with chronic renal failure due to chronic interstitial nephritis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* **40**(4):309-314, 1998