

# Bartter 증후군과 Gitelman 증후군

전남대학교 의과대학 신장내과

최 기 철

Bartter's syndrome is a group of rare autosomal-recessive disorders with a unifying pathophysiology consisting of severe reductions in, or losses of, salt absorption by the thick ascending limb of Henle (TAL). The characteristic phenotype of Bartter's syndrome is renal salt wasting, hypokalemic metabolic alkalosis, hypercalciuria with a variable risk of renal stones and elevated renin and aldosterone levels, with normal or low blood pressure. Recent advances in the field of molecular genetics have demonstrated that there are five genetically distinct abnormalities, which result from mutations in renal electrolyte transporters and channels. Previously, three genes (*SLC12A1*, the sodium-potassium-chloride co-transporter; *KCNJ1*, the ROMK potassium ion channel; *ClC-Kb*, the basolateral chloride ion channel) had been identified as causing antenatal and 'classic' Bartter's syndrome. Two additional genes have now been identified. Barttin is a  $\beta$ -subunit that is required for the trafficking of CLC-K (both CLC-Ka and CLC-Kb) channels to the plasma membrane in both the thick ascending limb and the marginal cells in the scala media of the inner ear that secrete potassium ion-rich endolymph. Loss-of-function mutations in barttin thus cause Bartter's syndrome with sensorineural deafness. In addition, severe gain-of-function mutations in the extracellular calcium ion-sensing receptor can result in a Bartter's phenotype because activation of this G protein-coupled receptor inhibits salt transport in the thick ascending limb. Gitelman's syndrome shares similar clinical characteristics with Bartter's syndrome but, is distinguished from Bartter's syndrome by hypomagnesemia and hypocalciuria. Gitelman's syndrome is due to mutations in the gene encoding the Na-Cl cotransporter (NCCT).

**Key Words** : Bartter's syndrome, Gitelman's syndrome

## 서 론

Bartter 증후군은 1962년 Frederic Bartter에 의해 처음 기술되었으며, 고레닌 고알도스테론혈증, 방사구체장치(juxtaglomerular apparatus)의 과증식, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증, 심한 신성 염 손실 및 정상 또는 낮은 혈압 등을 특징으로 하며 많은 환자들이 뇨 칼슘 배설 증가로 인한 신석회화증을 나타낸다<sup>1)</sup>. 이후 Gitelman이 Bartter 증후군의 특징을 보이나 저마그네슘혈증과 저칼슘뇨증을 보이는 환자군을 보고하였으며<sup>2)</sup>, Bartter 증후군에도 다양한 아형이 존재함이 밝혀지게 되었다. Bartter 양 증후군은 임상 양상에 따라 고전적 Bartter 증후군, 태생 Bartter 증후군, 및 Gitelman 증후군으로 분류되었다<sup>3,4)</sup>. 최근 분자 유전학의 발달에 의해 병태생리가 밝혀

짐에 따라 Bartter 증후군은 헨레고리 비후 상행각(TAL)에서의 일차적인 염류(NaCl) 수송 장애 때문이며, Gitelman 증후군은 원위극 세뇨관(DCT)의  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  운반체(thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter, NCCT)의 장애 때문임이 알려졌다<sup>5,6)</sup>, Bartter 증후군은 그 기전에 따라 I형에서 III형까지로 재분류되었고, 고전적 Bartter 증후군은 III형에, 태생 Bartter 증후군은 I형, II형 또는 III형에 해당됨이 밝혀졌다<sup>7,8)</sup>. 최근 Bartter 증후군을 유발시키는 두 가지의 유전자가 추가로 발견됨에 따라 Bartter 증후군을 I형부터 V형까지로 분류하고 있다<sup>9)</sup>(Table 1).

## 역 학

Bartter 양 질환들은 드문 질환으로 많은 수에서 산발성으로 발생하나, Bartter 증후군은 주로 상염색체 열성 유전으로 보고되고 있으며<sup>10)</sup>, 남녀간 또는 인종간 발생 빈도의 차이는 없는 것으로 알려져 있다. Bartter 증후군이

**Table 1. 유전성 저칼륨혈증성 알칼리증 환자에서의 유전적 결함**

Clinical disorder	Defect in transporters or transport regulator	Gene	Location of defect
Gitelman's syndrome	NCCT	SCL12A3	DCT
Bartter's syndrome			
Type I (Antenatal)	NKCC2	SCL12A1	TAL
Type II (Antenatal)	ROMK	KCNJ1	TAL
Type III (Classic)	CIC-Kb	CLCNKB	TAL
Type IV (Antenatal)	Barttin	BSND	TAL
Type V	CaSR		TAL

나 Gitelman 증후군의 정확한 유병률은 밝혀지지 않았으나, 1988년의 한 보고서에 의하면 스웨덴 Goteborg에서는 백만명당 1.2례의 Gitelman 증후군이 있는 것으로 보고된 바 있다<sup>11)</sup>. Bartter 증후군은 Gitelman 증후군보다 더 드물며<sup>12)</sup> 근친 결혼과 연관된 것으로 알려져 있다<sup>13)</sup>.

**임상 양상(Table 2)**

**1. 고전적 Bartter 증후군**

고전적 Bartter 증후군은 제 III형 Bartter 증후군에서 나타난다. 유아기나 소아기에 발현되며, 거의 치명적인 수분 손실에서부터 경한 근육 허약에 이르기까지 다양한 임상 양상을 나타낸다. 전형적으로 증상은 6세 이전에 나타나며, 다뇨 및 이로 인한 야뇨증, 다음, 구토, 변비, 염류 갈망, 성장 장애, 피로, 및 세포외액량 감소의 경향을 나타낸다. 종종 임신시 양수과다 및 조기 분만의 과거력이 있다. 근육 허약 및 경련은 거의 모든 환자들에서 나타난다<sup>7)</sup>. 저칼륨혈증이 동반되지만 심전도상의 변화나 부정맥은 드물다<sup>14)</sup>. 성장 장애가 나타날 수 있으나, 치료가 시작되면 만회 성장이 나타나, 정상 신장 및 골 연령, 사춘기 발달을 이룰 수 있다<sup>15-17)</sup>. 신경지능적인 발달은 경한 장애에서부터 중증 장애에 이르기까지 다양하게 나타나나 많은 환자들이 학교에 다닐 수 있다<sup>4, 16, 17)</sup>. 고전적 Bartter 증후군에서는 태생 Bartter 증후군과는 달리 신석회화증은 드물게 나타난다<sup>18)</sup>.

**2. 태생 Bartter 증후군**

신생아 Bartter 증후군은 Bartter 증후군 중 가장 심한 형태로 제 I형 및 II형 Bartter 증후군에서 나타나며 일부 III형 Bartter 증후군에서도 나타난다. I형이 II형보다 더 심한 임상 양상을 나타낸다. 고전적 Bartter 증후군과는 달리 심한 고칼슘뇨증 및 신석회화증을 나타낸다. 태아의 다뇨로 인한 양수과다증 및 이로 인한 조기 분만이

임신 27주에서 35주 사이에 나타나게 된다. 다뇨는 분만 후에도 4주에서 6주간 지속이 되며, 치명적인 수분 및 전해질 장애를 초래하게 된다<sup>4, 19)</sup>. 분만 초기 나트륨 손실이 나타나나 수주가 지나면서 포타슘 손실로 전환되게 되며, 이는 근위 세뇨관 및 원위 세뇨관이 성숙되어 신원의 재흡수 능력이 증가되고, 고알도스테론혈증에 의해 NaCl의 손실이 보상되기 때문으로 생각된다. 위험한 첫 수개월이 지나면 예후는 좀 더 양호해 지나 장기적으로 신석회화증이 동반되는 경우가 많으며, 이로 인해 신부전에 이르기까지 한다<sup>4)</sup>. 태생 Bartter 증후군 환자들은 독특한 외양을 나타내는데, 마른 외모에 얇은 근육과 이마가 두드러진 삼각형의 얼굴, 큰 눈, 뽀족하게 돌출된 귀, 양구각이 처짐으로서 나타나는 토라진듯한 표정 등이 특징이다<sup>20)</sup>. 감각신경성 난청과 연관이 있다고 알려져 왔으며, 최근 제 IV형 Bartter 증후군인 경우 감각신경성 난청을 나타냄이 밝혀졌다<sup>21, 22)</sup>.

**3. Gitelman 증후군**

Gitelman 증후군은 유아기나 미취학기에는 증상이 나타나지 않고 주로 사춘기나 성인기 초반에 증상을 나타낸다. 정기 검진 도중 우연히 발견되기도 하며, 간헐적인 정도의 경련이나, 근육 허약, 근육 과민성, 수족 경축 등과 관련되어 Bartter 증후군의 경한 형태로써 양성 경과를 취하는 것으로 생각되었었다<sup>23-25)</sup>. 그러나, 근 연축이나 마비, 황문근 변성 등도 보고되었고, 어린 소아에서는 성장 장애나 열성 경련 등도 나타날 수 있다<sup>3, 26-28)</sup>. 양수 과다, 조기분만은 없으며, 성적 발달이나 정신 발달은 정상이다<sup>1, 11, 15)</sup>. 저칼륨혈증성 알칼리증과 함께 저마그네슘혈증, 및 저칼슘뇨증이 나타난다<sup>29)</sup>. Gitelman 증후군에서 연골 석회화증이 보고되고 있으며, 저마그네슘혈증이 연골석회화증과 연관이 있다고 추정되고 있다<sup>30-32)</sup>. 최근의 한 연구에서는 Gitelman 증후군 환자들에게서도 염류 갈망, 다

**Table 2. Bartter 증후군과 Gitelman 증후군의 특징**

	BS Type I	BS Type II	BS Type III	GS
Biochemical parameters				
Hyperreninemia	Present	Present	Present	Present
Hyperaldosteronemia	Present	Present	Present	Present
Hypomagnesemia	Absent or mild	Absent or mild	Absent or mild	Present
Serum calcium	Normal	Normal	Normal	Normal
Hypertension	Absent	Absent	Absent	Absent
Urinary calcium	Very High	High	High	Low
Hypokalemia	Present	Present	Present	Present
Metabolic alkalosis	Present	Present	Present	Present
GFR	Normal/reduced	Normal/reduced	Normal	Normal
Urinary prostaglandins	High	High	High	Normal
Concentrating capacity	Reduced	Reduced	Reduced	May be reduced
Clinical characteristics				
Age at presentation	Neonatal	Neonatal	<6 years old	Early adulthood
Growth retardation	Present	Present	Present	Absent or mild
Polyuria	Present	Present	Present	May be present
Nephrocalcinosis	Present	Present	Uncommon	Absent
Failure to thrive	Present	Present	Present	Usually absent
Tetany	Absent	Absent	Absent	May be present
Muscle cramps	Absent	Absent	Absent	Present
Polyhydramnios	Present	Present	May be present	Absent
Chondrocalcinosis	Absent	Absent	Absent	May be present
Carpal pedal spasm	Absent	Absent	Absent	May be present
SN hearing loss	May be present	May be present	Absent	Absent

Abbreviations : BS, Bartter syndrom; GS, Gitelman syndrome; GFR, glomerular filtration rate; SN, sensorineural (참고문헌 7)

음, 야간뇨 등도 높은 빈도로 나타남을 보고하고 있다<sup>33)</sup>.

**병태생리 및 유전**

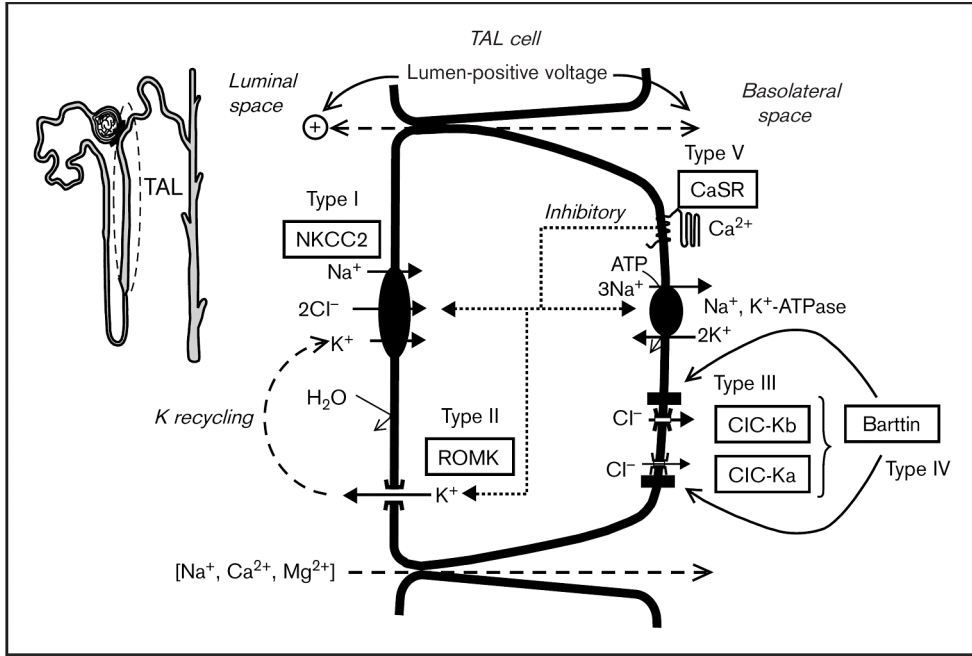
헨레고리 비후 상행각(TAL)에서 발현되는 다섯 가지 염류 수송체의 유전자의 돌연변이가 Bartter 증후군에서 발견이 되었으며, 이러한 유전자의 산물은 염류를 수송하거나(제 I형-제 III형), 염류 수송을 조절하는 역할(제 IV형, 제 V형)을 한다. 제 I형 Bartter 증후군은 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> 운반체(NKCC2) 유전자(SCL12A1)의 돌연변이에 의해<sup>34)</sup>, 제 II형 Bartter 증후군은 ROMK 통로 유전자(KCNJ1)의 돌연변이에 의해<sup>35, 36)</sup>, 제 III형 Bartter 증후군은 CLC-Kb 통로 유전자의 돌연변이(CLCNKb, 3번 염색체)에 의해 발생한다<sup>13, 37)</sup>. Barttin은 ClC-K 통로의 베타-아단위( $\beta$ -subunit)로 barttin (BSND 유전자)의 기능상실 돌연변이 시 제 IV형 Bartter 증후군이 유발된다<sup>21, 22, 38, 39)</sup>. 세포의 칼슘 이온-감지 수용체(CaSR)의 기능 획득 돌연변이 시 제 V형 Bartter 증후군이 발생한다<sup>40-43)</sup> (Fig. 1, 2).

원위극 세뇨관(DCT)에서의 Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> 운반체(NCCT) 유전자(SCL12A3)의 돌연변이 시 Gitelman 증후군이 초래된다<sup>29, 44)</sup>.

**1. 제 III형 Bartter 증후군(고전적 Bartter 증후군 또는 태생 Bartter 증후군)**

제 III형 Bartter 증후군은 표현형이 아주 다양하여 고전적 Bartter 증후군으로도 나타날 수 있고, 태생 Bartter 증후군으로도 나타날 수 있다. 최근 연구에서는 제 III형 Bartter 증후군을 갖는 많은 환자들이 Bartter-Gitelman 혼합형 표현형을 나타내며, CLC-Kb 통로의 헨레고리 비후 상행각(TAL) 및 원위극 세뇨관(DCT) 양자 모두에서의 역할과 일치한다<sup>44a, 44b)</sup>.

사구체에서 여과된 Na<sup>+</sup> 및 K<sup>+</sup>은 약 2/3가 근위 세뇨관에서 흡수되며, 약 20%가 헨레 고리의 비후 상행각(TAL)에서 흡수된다. 헨레고리 비후 상행각에서 NaCl이 흡수되기 위해서는 NaCl이 두 종류의 세포막을 통과하여야 한다. NaCl은 헨레고리 비후 상행각의 내강에서 헨레



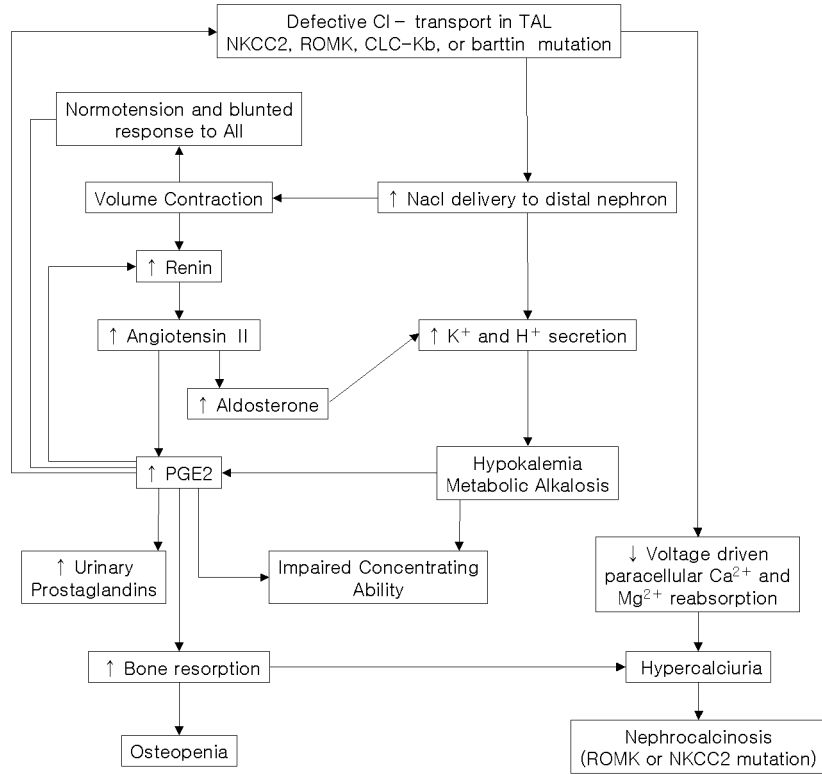
**Fig. 1.** Bartter 증후군의 아형에 따른 헨레고리 비후 상행각에서의 염 수송 모델 세뇨관 내강의  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  및  $\text{Cl}^-$ 는  $\text{Na-K-2Cl}$  운반체(NKCC2)를 통해 세포내로 이동하며, 기저외측막의  $\text{Na-K ATPase}$ 에 의해 생성된 전기화학적 차이에 의해 촉진된다. 세포내  $\text{K}^+$ 은 내강막의 ROMK 통로를 통해 세뇨관의 내강으로 재순환되며, 세포내  $\text{Cl}^-$ 는 기저외측막의 CLC-Ka와 CLC-Kb 통로를 통해 간질액으로 빠져나간다. Barttin은 CLC-K 통로를 세포형질막으로 이동시키는데 필요하다. 기저외측막을 통한  $\text{Cl}^-$ 의 이동의 대부분은 CLC-Kb 통로를 통해 이루어진다. 세포내  $\text{K}^+$ 이 내강으로 이동하고, 세포내  $\text{Cl}^-$ 가 기저외측막을 통해 간질액으로 이동함에 따라 내강 양성 경사피 전위를 띄게 되며,  $\text{Na}^+$  흡수의 50%와  $\text{Ca}^{2+}$ 과  $\text{Mg}^{2+}$  흡수의 전부가 이를 통해 발생하게 된다. 세포의  $\text{Ca}^{2+}$  이온 감지 수용체(CaSR)를 활성화시 NKCC2, ROMK, 및  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase의 활성을 감소시킨다. 따라서 CaSR의 기능 획득 돌연변이시 헨레고리 비후 상행각에서의 염 수송이 감소하게되고, Bartter 증후군의 표현형을 나타내게 된다(참고문헌 9).

고리 비후 상행각 세포의 내강 막을 통하여 세포 내부로 이동한 다음, 기저외측막을 통과해 혈류로 빠져나가야 한다. 내강막을 통한 이동은 NKCC2를 통해 이루어지며, NaCl 수송이 최대로 일어나기 위해서는 ROMK 통로를 통해 세포 내의  $\text{K}^+$ 이 세뇨관의 내강으로 재순환 되어야 한다.  $\text{Cl}^-$ 와  $\text{Na}^+$ 은 각각 CLC-Kb 통로와 Na-K ATPase를 통해 따로 기저외측막을 통과해 혈류로 들어간다. 여과된  $\text{Ca}^{2+}$ 의 25%가 헨레 고리의 비후 상행각에서 흡수되며,  $\text{Ca}^{2+}$ 은  $\text{Na}^+$  흡수에 연계되어 수동적으로 흡수된다<sup>45)</sup>.

CLC-K 통로에는 CLC-Ka (K1)와 CLC-Kb (K2)의 두 가지가 있다<sup>46-48)</sup>. 쥐의 신장에서 헨레 고리의 비후 상행각(TAL), 원위극 세뇨관(DCT), 연결 세뇨관(CNT), 피질 집합관(CCD) 및 외수질 집합관(OMCD)등에서는 CLC-Ka와 CLC-Kb가 모두 다 발견되며, 헨레 고리 박부 상행각(tAL) 및 내수질집합관(IMCD)에서는 CLC-Ka

만이 발견되며, 특히 헨레고리 박부 상행각(tAL)에서는 CLC-Ka가 내강막 및 기저외측막 양자에서 발견된다<sup>49, 50)</sup>. 쥐에서 CLC-Ka 통로 유전자의 돌연변이 시에는 염 손실은 거의 나타나지 않으나, 신성 요붕증을 나타낸다. 이는 헨레 고리 박부 상행각(tAL)에서의 CLC-Ka 통로의 기능 손실 때문으로 생각된다<sup>51)</sup>.

CLC-Kb 통로 유전자(CLCNKB)의 돌연변이(제 III형 Bartter 증후군)시 NKCC2 운반체의 기능 변화로 인해 헨레 고리의 비후 상행각에서  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  및  $\text{Ca}^{2+}$ 의 흡수 장애를 초래하며, 이로 인해 세뇨관 주위 공간의 삼투압이 감소하고, 헨레 고리의 하행각에서의 수분 흡수가 감소하게 된다. 결과적으로 많은 양의 뇨와  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  및  $\text{Ca}^{2+}$ 이 원위 세뇨관을 지나게 된다. 체액량의 감소는 renin 분비를 증가시키고, angiotensin II와 aldosterone의 생성을 증가시킨다. 원위 세뇨관에서의 NaCl의 증가 및 고알도스테론혈증의 결과  $\text{K}^+$ 과  $\text{H}^+$ 의 분비를



**Fig. 2.** Bartter 증후군의 병태생리. 일차적인 이상은 헨레고리의 비후 상행각에서의 NKCC2, ROMK, CLC-Kb, barttin의 돌연변이 및 CaSR 기능 향진으로 인한 Cl<sup>-</sup> 흡수 장애이다. 이로 인해 원위 세뇨관으로의 NaCl 수송 증가와 저칼륨혈증성 대사성 알칼리증, 고레닌 고알도스테론혈증, 정상 혈압 및 angiotensin II에 대한 반응 감소 등이 나타난다. 또한 고칼슘뇨증과 prostaglandin의 이차적인 생성 증가 등이 나타난다(참고문헌 7).

촉진시키며, 결과적으로 저칼륨혈증성 대사성 알칼리증을 일으킨다<sup>18)</sup>.

헨레 고리 비후 상행각의 기저외측막에는 CLC-Kb 통로 외에도 KCl 수송체와 같은 Cl<sup>-</sup>가 수송되는 다른 기전이 존재한다. 따라서 보상 기전이 부분적으로 작용하여 신장에서의 염 손실이 태생 Bartter 증후군에서만만큼 심하지는 않다<sup>18)</sup>.

헨레 고리의 비후 상행각에서의 Ca<sup>2+</sup>의 흡수는 NKCC2 운반체의 기능과 연관되어 있으며<sup>52)</sup>, Cl<sup>-</sup> 수송 장애시 전위차에 의한 세포 측부에서의 Ca<sup>2+</sup> 및 Mg<sup>2+</sup> 수송 장애를 유발시킨다. 최근 Ca<sup>2+</sup> 및 Mg<sup>2+</sup>의 수송은 paracellin 1이라 불리는 폐쇄 소대 단백질(tight junction protein)을 통해 일어난다는 것이 알려졌다<sup>53)</sup>. 헨레 고리의 비후 상행각에서의 NaCl 수송 장애는 보상 기전에 의해 원위곡 세뇨관에서(DCT)의 NaCl 수송 증가가 일어나며, 이로 인해 원위곡 세뇨관에서의 Ca<sup>2+</sup> 재흡수가 차단되고 요 칼슘 배설을 악화시키게 된다<sup>5, 54)</sup>. 고마

그네슘뇨증이 나타나지 않는 이유는 원위 세뇨관에서 보상적인 Mg<sup>2+</sup> 흡수 증가 때문으로 추정된다<sup>55)</sup>.

기전이 명확하지 않으나 prostaglandin 생성이 증가되며, 이로 인해 저칼륨혈증, NaCl 흡수 장애 등이 더욱 더 악화되게 된다<sup>56)</sup>.

**2. 제 I형 및 II형 Bartter 증후군(태생 Bartter 증후군)**

NKCC2 유전자(SLC12A1)의 돌연변이(제 I형 Bartter 증후군) 또는, ROMK(또는 Kir1.1) 유전자(KCNJ1)의 돌연변이(제 II형 Bartter 증후군)시 NaCl 흡수 장애로 태생 Bartter 증후군이 발생하게 된다<sup>34-36)</sup>. 한때 태생 Bartter 증후군에서 prostaglandin의 생성 증가가 일차적인 병태 생리 기전으로 여겨져, 태아 Bartter 증후군이 hyperprostaglandin E 증후군으로도 불리어졌으나<sup>57)</sup>, NKCC2<sup>58)</sup> 및 ROMK 유전자<sup>35)</sup>의 돌연변이로 인한 Cl<sup>-</sup> 흡수 장애가 일차적인 원인임이 알려지면서 고전적 Bartter 증후군과 거의 유사한 병태생리 기전을 지남이 밝혀

졌다. 혈중 및 요중 prostaglandin E2가 이차적으로 증가되어 있으나 Bartter 증후군에서 prostaglandin E2의 생성을 증가시키는 특이 유발 기전은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 고리 이뇨제를 사용하는 환자에서 prostaglandin E2가 증가되어 있으며<sup>56)</sup>, angiotensin 및 bradykinin이 신장에서의 prostaglandin 생성을 자극하는 것으로 알려져 있다<sup>56, 59)</sup>. 또한 저칼륨혈증이 prostaglandin 생성을 증가시킨다고 주장되었으나<sup>60)</sup>, 사람에게서 명확히 확인된 바는 없다. Cyclooxygenase-2가 쥐의 밀집반(macula densa)에서 발현되는데, 밀집반의 NaCl 농도가 감소하면 밀집반의 cyclooxygenase-2가 증가하여 prostaglandin E2 유리가 증가되고, 방사구체장치의 과립상 세포(granular cell)에서 renin 유리 및 합성을 촉진하게 된다. 쥐에서 염 결핍시 cyclooxygenase 2의 발현이 증가되어 있고, Bartter 증후군 환자의 신 조직 검사 상 밀집반 세포에서 cyclooxygenase 2가 증가되어 있음이 보고되었다<sup>61)</sup>. 또한 최근 Bartter 증후군에서 cyclooxygenase 2 차단제를 사용한 결과 이뇨와 칼슘 배설이 급격히 감소하였음이 보고되었다<sup>62-64)</sup>. 이는 만성적 체용량 감소에 대한 반응으로 cyclooxygenase 2가 증가되었을 가능성을 보여 준다. Prostaglandin E의 증가는 (i) renin-angiotensin-aldosterone 축을 자극하여 aldosterone 활성 증가로 인한 저칼륨혈증을 유발시키고, (ii) NKCC2 운반체 및 ROMK 통로의 활성을 방해하여 NaCl 수송을 감소시키고, (iii) 항이뇨호르몬(vasopressin) 활성에 영향을 미쳐 집합관에서의 수분의 흡수를 방해하여 저장뇨증(hypostenuria)을 일으킨다<sup>45, 56, 65, 66)</sup>. Prostaglandin E의 증가로 인해 구토, 열 및 설사 등의 증상을 나타낼 수 있다<sup>57)</sup>.

태생 Bartter 증후군은 심한 고칼슘뇨증 및 신석회화증이 특징이며, 왜 고전적 Bartter 증후군에서는 고칼슘뇨증이 더 경하고 신석회화증이 거의 나타나지 않는지에 대한 명확한 설명은 아직 없다<sup>4, 13, 18)</sup>.

3. 제 IV형 Bartter 증후군

Barttin은 CIC-K 통로의 베타-아단위( $\beta$ -subunit)로 barttin의 기능상실 돌연변이 시 감각 신경성 난청과 함께 제 IV형 Bartter 증후군이 유발된다<sup>21, 22, 38, 39)</sup>. Barttin은 CIC-K 통로를 세포형질막으로 이동시키는데 필요하다<sup>39, 67)</sup>. CIC-Kb의 기능상실 돌연변이는 일반적으로 경한 Bartter 표현형을 나타내는데 비해 barttin 돌연변이

는 극도의 성장 장애, 신장의 중증 염 배설 및 indomethacin 치료에 대한 반응 저하 등 중증의 Bartter 표현형을 나타낸다. 이러한 차이가 나는 이유로는 barttin 돌연변이는 CIC-Ka 및 CIC-Kb 모두의 활성 소실로 모든 분절에서의 CIC-K 활성이 소실되기 때문으로 생각된다<sup>67)</sup>.

감각신경성 난청은 제 IV형 Bartter 증후군에서만 나타나고 제 III형 Bartter 증후군에서는 나타나지 않는다. 청각 기능이 정상적으로 작동하기 위해서는 내이의 맥관선조(stria vascularis)의 변연세포(marginal cell)에서  $K^+$ 이 풍부한 내림프(endolymph)가 분비되어야 한다<sup>68, 69)</sup>. 변연세포에서는 CIC-Ka 및 CIC-Kb 모두가 발현되며, CIC-K 통로가 작동하기 위해서는 barttin이 요구된다<sup>68)</sup>. CIC-Kb 통로의 기능상실 돌연변이 시 CIC-Ka/barttin이 작동하여 내림프 분비를 지속하게 된다. 그러나, barttin의 돌연변이 시 CIC-Ka 및 CIC-Kb 통로 모두

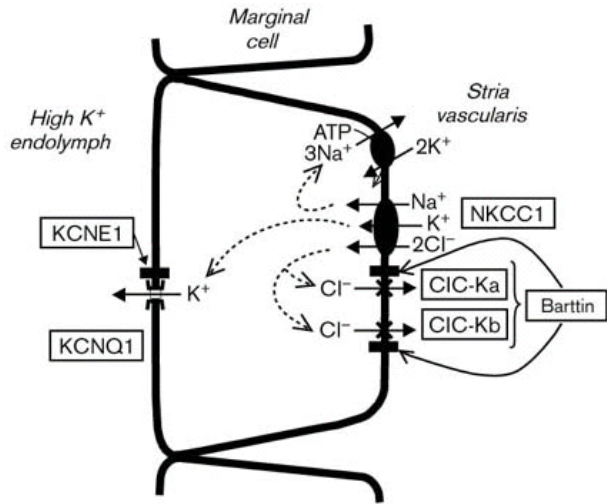


Fig. 3. 내이 맥관선조(stria vascularis)의 변연 세포에서  $K^+$  분비의 모델. 기저외측막의  $Na^+-K^+-2Cl^-$  수송체인 NKCC1을 통해  $K^+$ 이 유입되며, 내강막의 KCNQ1/KCNE1  $K^+$  통로를 통해  $K^+$ 이 내림프(endolymph)로 분비된다.  $Na^+$ 과  $Cl^-$ 는  $Na^+, K^+-ATPase$  및 CIC-K 통로를 통해 재순환되며, 이는 기저외측막의 NKCC1을 통한  $K^+$  유입에 필수적이다. Barttin은 CIC-K 통로의 베타-아단위( $\beta$ -subunit)로 CIC-K 통로를 세포형질막으로 이동시키는데 필요하다. 따라서 barttin의 기능 상실 돌연변이 시 기저외측막의  $Cl^-$  통로의 활성이 소실되고 내림프로  $K^+$ 을 분비할 수 없게 된다. 따라서 제 4형 Bartter 증후군에서 감각 신경성 난청을 나타내게 된다. CIC-Ka나 CIC-Kb 모두가  $Cl^-$  재순환을 매개할 수 있기 때문에 CIC-Kb의 돌연변이로 인해 초래되는 제 III형 Bartter 증후군에서는 난청이 발생하지 않는다(참고문헌 9).

의 기능이 소실되며, 내이의 맥관선조에서 내림프가 생성되지 않아 청력 장애를 초래한다(Fig. 3).

4. 제 V형 Bartter 증후군

세포외 칼슘 이온 감지 수용체(calcium-ion sensing receptor: CaSR)는 G 단백 연관 표면 수용체로서<sup>40-43</sup>, CaSR의 기능회득 돌연변이 시 제 V형 Bartter 증후군을 유발시킬 수 있다. CaSR은 세포외  $Ca^{2+}$  농도 증가에 의해 활성화되며, CaSR의 기능회득 돌연변이 시 부갑상선 호르몬(PTH) 분비의 역치가 재 조절되어, 정상보다 낮은  $Ca^{2+}$  농도에서 부갑상선 호르몬 분비가 억제된다. CaSR의 기능상실 돌연변이나 기능회득 돌연변이 시 각각 가족성 고칼슘혈증성 저칼슘뇨증 및 상염색체 우성 저칼슘혈증을 초래한다<sup>40, 43</sup>. CaSR은 헨레고리의 비후 상행각의 기저외측막에서 많이 발현되며<sup>41, 42, 69</sup> 활성화시 내강막의  $K^+$  통로를 차단한다고 알려져 있다<sup>70</sup>. 최근의 연구에서 CaSR의 기능회득 돌연변이로 상염색체 우성 저칼슘혈증과 함께 Bartter 증후군의 특징을 나타내는 환자들이 확인되었다<sup>71, 72</sup>. 고전적 Bartter 증후군과는 저칼슘혈증과 저마그네슘혈증이 나타난다는 점으로 구분할 수 있다.

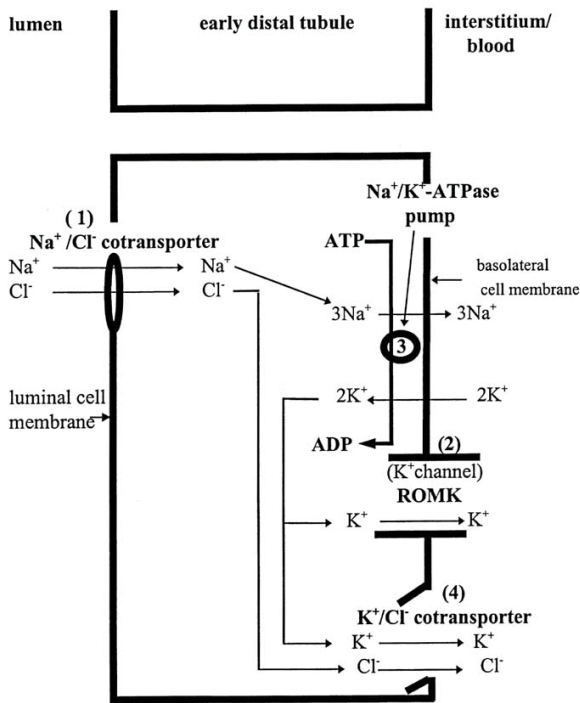


Fig. 4. 초기 원위 세뇨관에서의 수송 부위. (1) 내강막에서의 전위중성적인  $Na^+$ ,  $Cl^-$  수송, (2) 내강막 및 기저외측막에서의  $K^+$  통로, (3) 기저외측막에서의  $Na^+/K^+$  ATPase 펌프, (4) 기저외측막에서의  $K^+/Cl^-$  수송체.

5. Gitelman 증후군

원위곡 세뇨관 및 집합관은 각각 여과된  $Na^+$ 의 5-10% 및 2-3%를 재흡수한다. 초기 원위 세뇨관(early distal tubule)에서는  $Na^+-Cl^-$  운반체(NCCT)에 의해 NaCl을 흡수하며, thiazide 이뇨제의 작용 부위이다<sup>73-75</sup>(Fig. 4). 후기 원위 세뇨관(late distal tubule) 및 집합관(collecting duct)은 주세포(principal cell) 및 개재세포(intercalated cell) 두 가지 종류의 세포들로 이루어져 있다. 주세포는  $Na^+$ 과 수분을 재흡수하며,  $K^+$ 을 분비한다. 알도스테론은 주세포에 작용하여 내강막의  $Na^+$  통로(ENaC)의 수를 증가시켜  $Na^+$ 의 재흡수를 촉진하고,  $Na^+$ 의 재흡수는 내강막을 음전위로 만드는 전위차를 형성하여  $K^+$  분비를 증가시킨다. 개재세포는  $H^+$ 을 분비하고  $K^+$ 을 재흡수한다. 알도스테론은 개재세포에 의한  $H^+$  분비를 증가시킨다(Fig. 5).

초기 원위 세뇨관에서의  $Na^+-Cl^-$  운반체(NCCT)의 결함은 NaCl의 손실을 초래하고, 따라서 어느 정도의 체액량 감소가 나타난다. 체액량 감소는 renin-angiotensin-aldosterone 축을 활성화시키고 renin 및 aldosterone

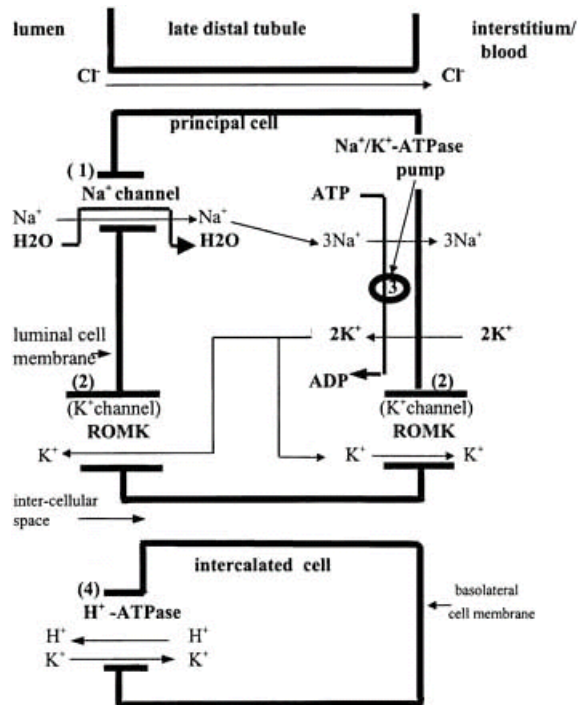


Fig. 5. 후기 원위 세뇨관의 두 세포(주세포 및 개재세포)에서의 수송 부위. (1)  $Na^+$  통로, (2) 내강막 및 기저외측 막에서의  $K^+$  통로, (3) 기저외측막에서의  $Na^+/K^+$ -ATPase 펌프, (4) 개재 세포에서의  $K^+/H^+$  교환 부위( $H^+$ -ATPase).

치가 증가하게 된다. 후기 원위 세뇨관에서의 NaCl의 증가 및 aldosterone 치의 증가로 후기 원위 세뇨관에서 Na<sup>+</sup>과 수분을 최대한 흡수하게 되고 K<sup>+</sup>의 최대한의 분비가 일어나게 된다<sup>76)</sup>. 동시에, 개재세포에서 H<sup>+</sup>이 분비되어 초기 원위 세뇨관에서의 흡수 장애와 함께 대사성 알칼리증을 초래하게 된다. Gitelman 증후군의 환자들은 낮은 혈압을 가지고 있는 것으로 보고되고 있으며<sup>29)</sup>, 이는 NCCT 유전자(SLC12A3)의 돌연변이가 혈압을 낮추기에 충분할 정도의 염 손실을 일으킴을 나타낸다(Fig. 6).

Gitelman 증후군에서 소변 prostagladin E2의 배설은 정상이며<sup>77)</sup>, 따라서 이러한 환자들은 특징적으로 prostagladin 합성 차단제에 잘 반응하지 않는다<sup>24, 78)</sup>. 아마도 체액량 감소, renin-angiotensin-aldosterone 축의 활성화, 그리고 저칼륨혈증이 prostagladin E2 합성을 자극할 정도로 충분치 않기 때문으로 추정된다<sup>77)</sup>.

저칼슘뇨증과 저마그네슘혈증의 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 저칼슘뇨증은 세포 내로의 Na<sup>+</sup> 유입 감소로 세포막이 과분극화 되고 내강막의 전위-게이트 칼슘 통로가 활성화되어 Ca<sup>2+</sup> 흡수를 증가시킬 가능성이 있다. 또 한 가지 가능성 중 하나는 세포내 Na<sup>+</sup> 감소가 기저의

측 막의 Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 교환체(exchanger)를 통한 Ca<sup>2+</sup>의 유출을 증가시키는 것이다<sup>7)</sup>.

저마그네슘혈증 및 고마그네슘뇨증의 원인은 아직 미정이나 원위곡 세뇨관(DCT)에서 Na<sup>+</sup>과 연관된 기전에 의해 Mg<sup>2+</sup> 흡수가 감소하기 때문으로 생각되며, 대사성 알칼리증과 저칼륨혈증이 관여할 가능성도 있다<sup>55)</sup>.

치 료(Table 3)

1. 고전적 Bartter 증후군

저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증의 교정이 일차적인 치료 목표가 된다. 거의 모든 환자들에서 KCl의 투여를 필요로 하지만 KCl의 투여시 짧은 시간 내에 신장을 통해 배설되므로 KCl의 단독 투여는 거의 도움이 되지 않는다. 개인마다 차이가 있으나 KCl의 경구 투여는 많은 양을 필요로 하며(소아에서 10 mEq/kg까지, 성인에서 500 mEq/day)<sup>5, 52)</sup>, spironolactone이나 amiloride 및 triamterene과 같은 K-보존 이뇨제가 부가적인 치료로 효과적으로 사용될 수 있다<sup>79)</sup>.

Prostaglandin이 Bartter 증후군의 특징을 강화시키는 역할을 하므로<sup>56, 65)</sup>, indomethacin (2-5 mg/kg/day), acetylsalicylic acid (100 mg/kg/day), 그리고 ibuprofen

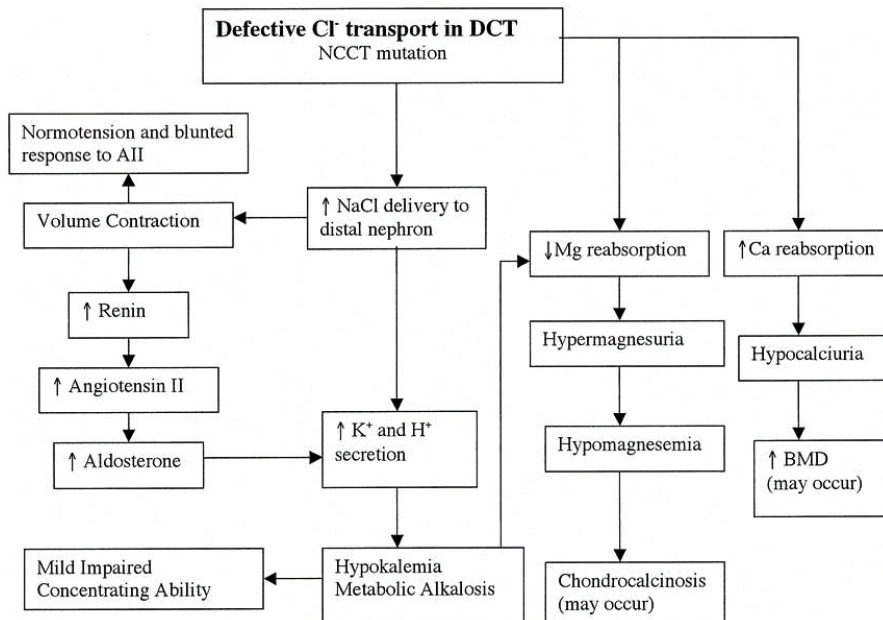


Fig. 6. Gitelman 증후군의 병태생리. 일차적인 이상은 원위곡 세뇨관에서의 NCCT 유전자(SLC12A3)의 돌연변이로 인한 Cl<sup>-</sup>의 흡수 장애이다. 이로 인해 저칼륨혈증성 대사성 알칼리증, 고레닌 고알도스테론혈증, 정상 혈압, 저마그네슘혈증, 저칼슘뇨증 및 angiotensin II에 대한 반응 감소 등이 나타난다. DCT, distal convoluted tubule; NCCT, thiazide-sensitive Na-Cl transporter(참고 문헌 7).

Table 3. 유전성 저칼륨혈증성 알칼리증의 치료

Intervention	Neonatal Bartter syndrome	Classic Bartter syndrome	Gitelman syndrome
Oral K supplements	Usually required	Usually required	Usually required
Oral Mg supplements	Not required	Not required	Usually required
NSAIDs	Used with caution in neonates	Indicated	Not indicated
ACE-inhibitors	Indicated	Indicated	Indicated
K sparing diuretics	Indicated	Indicated	Indicated
NaCl	Usually required IV perinatally	Recommend increased fluid intake	Recommend increased fluid intake
Audiogram	Recommended	Not indicated	Not indicated
Growth hormone*	May be beneficial	May be beneficial	May be beneficial
Beta blockers	Not indicated	Not indicated	Not indicated

ACE, angiotensin-converting enzyme

\*몇몇 예비적 연구들에서 성장호르몬 결핍이 있는 환자에서 성장호르몬으로 치료 시 성장률을 호전시켰다(참고문헌 7)

(30 mg/kg/day)과 같은 prostaglandin 생성 억제제가 가장 효과적인 치료로 사용될 수 있으며, 이 중 indomethacin이 가장 자주 사용된다. Indomethacin에 대한 초기 반응은 아주 좋아서 저칼륨혈증의 교정, 뇨량의 감소 및 체중의 재증가 등을 관찰할 수 있다<sup>57, 80, 81</sup>.

Mg 결핍시 K 손실을 악화시킬 수 있으므로 저마그네슘혈증이 있는 경우 Mg 투여가 필요할 수 있다<sup>52</sup>.

Renin-angiotensin-aldosterone 축이 활성화 되면, 뇨 K 배설을 촉진시키고, prostaglandin 생성을 증가시키므로, Bartter 증후군의 치료제로 angiotensin 전환 효소 차단제(ACEI)가 연구되었으며, 대부분의 연구에서 저칼륨혈증을 호전시키고, 임상적인 증상을 호전시키는 것으로 보고되었다. 신부전의 위험이 있으며, 저혈압의 위험성이 있으므로 치료 시작 수 시간 내에는 주의를 요한다<sup>82-85</sup>.

## 2. 태생 Bartter 증후군

출생 직후 수분 손실이 500 mL/kg/day를 초과할 수 있으며, 뇨를 통해 많은 양의 Na<sup>+</sup> (45 mEq/kg/day까지) 및 Cl<sup>-</sup>의 손실이 발생한다. 따라서 체중 감소 및 탈수를 방지하고, Na<sup>+</sup> 및 Cl<sup>-</sup> 치를 정상 범위에 유지시키기 위해서는 많은 양의 식염수 투여를 요한다. 생후 첫 2-3 주 간은 뇨를 통한 K 손실은 적으며, 따라서 K 보충은 이 시기가 지나서 필요하다<sup>4</sup>.

Spirolactone과 같은 K-보존 이뇨제를 사용할 수 있으나, 고칼슘증 및 신석회화증을 악화시킬 수 있다<sup>4</sup>.

Prostaglandin 생성 억제제가 효과적인 치료로 사용될 수 있으며, 이 중 indomethacin이 가장 자주 사용된다. Indomethacin 투여시 염 손실이 감소하며, 저칼륨혈증성

알칼리증을 호전시키며, 소변 농축 장애를 부분적으로 호전시킨다<sup>4, 52, 80</sup>. Indomethacin 같은 비스테로이드성 소염제는 태아에서 동맥관(ductus arteriosus) 및 신장 발달에 악영향을 미치며 신독성을 나타낼 수 있으므로 indomethacin은 미숙아에서는 사용되어서는 안된다<sup>4, 86</sup>. Indomethacin은 미숙아에서 괴사성 소장결장염을 일으킬 수 있다고 알려져 있으므로, indomethacin을 사용중인 유아는 괴사성 소장결장의 징후가 있는지를 면밀히 관찰하여야 하며, 괴사성 소장결장염이 발생한 경우 indomethacin 사용을 즉각 중단하여야 한다<sup>87</sup>. Indomethacin은 하루 1.5-2.5 mg/kg을 2회-3회에 걸쳐 분복하는 것이 권장된다<sup>4</sup>.

최근 연구에서는 cyclooxygenase-2 특이 억제제인 rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>; 0.7 mg/kg/day) 투여시 유의한 효과를 보고하였다<sup>64</sup>.

## 3. Gitelman 증후군

Gitelman 증후군에서는 평생 Mg 보충을 요한다. Mg의 경구 투여는 설사를 유발하므로 Mg<sup>2+</sup> 치를 정상화하기는 어렵다. MgCl<sub>2</sub> 형태로 Mg를 투여시 저마그네슘혈증을 부분적으로 교정하며, 신장에서의 Cl 손실을 보충할 수 있다. 산 염기 상태, 뇨 Ca 배설 및 renin-angiotensin 축 또한 교정이 된다<sup>52</sup>. Gitelman 증후군에서는 고프로스타글란딘혈증을 나타내지 않으므로 indomethacin의 투여가 도움이 되지 않는다<sup>77</sup>. 저칼륨혈증 교정을 위해 칼륨 염 투여와 spironolactone이나 amiloride와 같은 항-aldosterone 제의 투여를 요한다<sup>88</sup>.

## 참 고 문 헌

- 1) Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC : Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* **33**:811-828, 1962
- 2) Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG : A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* **7**:221-235, 1966
- 3) Larrondo SZ, Vallo A, Gainza J, et al. : Familial hypokalemia-hypomagnesemia or Gitelman's syndrome : a further case. *Nephron* **62**:340-344, 1992
- 4) Proesmans W : Bartter syndrome and its neonatal variant. *Eur J Pediatr* **156**:669-679, 1997
- 5) Guay-Woodford LM : Bartter syndrome : unraveling the pathogenetic enigma. *Am J Med* **105**:151-161, 1998
- 6) Takeuchi K, Kure S, Kato T, et al. : Association of a mutation in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter with familial Gitelman's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **81**:4496-4499, 1996
- 7) Shaer AJ : Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis : a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* **322**:316-332, 2001
- 8) van't Hoff WG : Molecular developments in renal tubulopathies. *Arch Dis Child* **83**:189-191, 2000
- 9) Hebert SC : Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **12**:527-532, 2003
- 10) Hogewind BL, van Brummelen P, Veltkamp JJ : Bartter's syndrome : an autosomal recessive disorder? *Acta Med Scand* **209**:463-467, 1981
- 11) Ruddin A : Bartter's syndrome : a review of 28 patients followed for 10 years. *Acta Med Scand* **224**:165-171, 1988
- 12) Gladziwa U, Schwarz R, Gitter AH, et al. : Chronic hypokalemia of adults : Gitelman's syndrome is frequent but classical Bartter's syndrome is rare. *Nephrol Dial Transplant* **10**:1607-1613, 1995
- 13) Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, et al. : Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* **11**:1449-1459, 2000
- 14) Blomstrom-Lundqvist C, Caidahl K, Olsson S, et al. : Electrocardiographic findings and frequency of arrhythmias in Bartter's syndrome. *Br Heart J* **61**:274-279, 1989
- 15) Marco-Franco JE, Morey A, Ventura C, et al. : Long-term evolution and growth patterns in a family with Bartter's syndrome. *Clin Nephrol* **42**:33-37, 1994
- 16) Simopoulos AP, Bartter FC : Growth characteristics and factors influencing growth in Bartter's syndrome. *J Pediatr* **81**:56-65, 1972
- 17) Simopoulos AP : Growth characteristics in patients with Bartter's syndrome. *Nephron* **23**:130-135, 1979
- 18) Simon DB, Bibdra RS, Mansfield TA, et al. : Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB causes Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* **17**:171-178, 1997
- 19) Fanconi A, Schachenmann G, Nussli R, et al. : Chronic hypokalemia with growth retardation, normotensive hyperrenin-hyperaldosteronism (Bartter's syndrome), and hypercalciuria. *Helv Paediatr Acta* **2**:144-163, 1971
- 20) James T, Holland NH, Preston D : Bartter syndrome : typical faces and normal plasma volume. *Am J Dis Child* **129**:1205-1207, 1975
- 21) Jeck N, Reinalter SC, Henne T, et al. : Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* **108**:E5, 2001
- 22) Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, et al. : Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Net Genet* **29**:310-314, 2001
- 23) Pushett JB, Greenberg A, Mitro R, et al. : Variant of Bartter's syndrome with a distal tubular rather than loop of Henle defect. *Nephron* **50**:205-211, 1988
- 24) Bettinelli A, Bianchetti MG, Giardian E, et al. : Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis : Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* **20**:38-43, 1992
- 25) Bettinelli A, Bianchetti MG, Borella P, et al. : Genetic heterogeneity in tubular hypomagnesemia-hypokalemia with hypocalciuria (Gitelman's syndrome). *Kidney Int* **47**:547-551, 1995
- 26) Shiah C, Tsai D, Liao S, et al. : Acute muscular paralysis in an adult with subclinical Bartter's syndrome associated with gentamicin administration. *Am J Kidney Dis* **24**:932-935, 1994
- 27) Nishihara G, Higashi H, Matsuo S, et al. : Acute renal failure due to hypokalemic rhabdomyolysis in Gitelman's syndrome. *Clin Nephrol* **50**:330-332, 1998
- 28) Bettinelli A, Bianchetti MG, Giardian E, et al. : Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis : Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* **20**:38-43, 1992
- 29) Cruz DN, Simon DB, Nelson-Williams C, et al. : Mutations in the Na-Cl cotransporter reduce blood pressure in humans. *Hypertension* **37**:1458-1464, 2001
- 30) Hisakawa N, Yasuoka N, Itho H, et al. : A case of Gitelman's syndrome with chondrocalcinosis. *Endocrinol J* **45**:261-264, 1998
- 31) Cobeta-Garcia JC, Gascon A, Iglesias E, et al. : Chondrocalcinosis and Gitelman's syndrome. A new association? *Ann Rheum Dis* **57**:748-749, 1998

- 32) Saeed MG, Al-Ghamdi MB, Cameron EC, et al.: Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* **24**:732-752, 1994
- 33) 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
- 34) Simon DB, Lifton RP: Mutations in Na(K)Cl transporters in Gitelman's and Bartter's syndromes. *Curr Opin Cell Biol* **10**:450-454, 1998
- 35) Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, et al.: Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K<sup>+</sup> channel, *ROMK Nat Genet* **14**:152-156, 1996
- 36) Jeck N, Derst C, Wischmeyer E et al. Functional heterogeneity of ROMK mutations linked to hyperprostaglandin E syndrome. *Kidney Int* **59**:1803-1811, 2001
- 37) Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, et al.: Mutations in the chloride channel gene, *CLCNKB*, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* **17**:171-178, 1997
- 38) Jeck N, Reinalter SC, Henne T, et al.: Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* **106**:E5, 2001
- 39) Estevez R, Boettger T, Stein V, et al.: Barttin is a Cl channel  $\beta$ -subunit crucial for renal Cl reabsorption and inner ear K<sup>+</sup> secretion. *Nature* **414**:558-561, 2001
- 40) Brown EM, Chattopayhyay N, Vassilev PM, Hebert SC: The calcium-sensing receptor (CaSR) permits Ca<sup>2+</sup> to function as a versatile extracellular first messenger. *Recent Progr Horm Res* **53**:257-280, 1998
- 41) Riccardi D, Lee WS, Lee K, et al.: Localization of the extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing receptor and PTH/PTHrP receptor in rat kidney. *Am J Physiol* **271**:F951-F956, 1996
- 42) Riccardi D, Hal AE, Xu J, et al.: Localization of the extracellular Ca<sup>2+</sup> (polyvalent) cation-sensing receptor in kidney. *Am J Physiol* **274**:F611-F622, 1998
- 43) Hebert SC: Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* **50**:2129-2139, 1996
- 44) 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 co-transporter. *Nat Genet* **12**:24-30, 1996
- 44a) Zelikovic I, Szargel R, Hawash A, et al.: A novel mutation in the chloride channel gene, *CLCNKB*, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. *Kidney Int* **63**:24-32, 2003
- 44b) Jeck N, Konrad M, Peters M, et al.: Mutations in the chloride channel gene, *CLCNKB*, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediatr Res* **48**:754-758, 2000
- 45) Amirlak, Dawson KP: Bartter syndrome: an overview. *Q J Med* **3**:207-215, 2000
- 46) Bockenhauer D: Ion channels in disease. *Curr Opin Pediatr* **13**:142-149, 2001
- 47) Reeves WE, Winters CJ, Andreoli TE: Chloride channels in the loop of Henle. *Annu Rev Physiol* **63**:631-645, 2001
- 48) Uchida S: In vivo role of CLC chloride channels in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* **279**:F802-F808, 2000
- 49) Vitzthum H, Castrop H, Meier-Meitingner M, et al.: Nephron specific regulation of chloride channel CLC-K2 mRNA in the rat kidney. *Kidney Int* **61**:547-554, 2002
- 50) Kobayashi K, Uchida S, Mizutani S, et al. Intrarenal and cellular localization of CLC-K2 protein in the mouse kidney. *J Am Soc Nephrol* **12**:1327-1334, 2001
- 51) Matsumura Y, Uchida S, Kondo Y, et al.: Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CLC-K1 chloride channel. *Nat Genet* **21**:95-98, 1999
- 52) Rodriguez-Soriano J: Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* **12**:315-327, 1998
- 53) Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al.: Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg reabsorption. *Science* **285**:103-106, 1999
- 54) Brunette MG, Mailloux J, Lajeunesse DL: Calcium transport through the luminal membrane of the distal tubule. I. Interrelationship with sodium. *Kidney Int* **41**:281-288, 1992
- 55) Quamme GA: Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int* **52**:1180-1195, 1997
- 56) Dunn MJ: Prostaglandins and Bartter's syndrome. *Kidney Int* **19**:86-102, 1981
- 57) Seyberth HW, Rascher W, Schweer H, et al.: Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. *J Pediatr* **107**:694-701, 1985
- 58) Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, et al.: Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl co-transporter *NKCC2*. *Nat Genet* **13**:183-188, 1996
- 59) Vinci JM, Gill JR, Bowden RE, et al.: The kallikrein-kinin system in Bartter's syndrome and its response to prostaglandin synthetase inhibition. *J Clin Invest* **61**:1671-1682, 1978
- 60) Gill JR, Bartter FC: Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* **65**:766-772, 1978

- 61) Komhoff M, Jeck ND, Seyberth HW, et al.: Cyclooxygenase 2 expression is associated with the renal macula densa of patients with Bartter-like syndrome. *Kidney Int* **58**:2420-2424, 2000
- 62) Nusing RM, Reinalter SC, Peters M, et al.: Pathogenetic role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome: therapeutic use of the cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Clin Pharmacol Ther* **70**:384-390, 2001
- 63) Kleta R, Basoglu C, Kuwertz-Broking E: New treatment options for Bartter's syndrome. *N Engl J Med* **343**:661-662, 2000
- 64) Reinalter SC, Jeck N, Brochhausen C, et al.: Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* **62**:253-260, 2002
- 65) Kockerling A, Reinalter SC, Seyberth HW: Impaired response to furosemide in hyperprostaglandin E syndrome: evidence for a tubular defect in the loop of Henle. *J Pediatr* **129**:519-528, 1996
- 66) Scclondorff D, Ardaillou R: Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the kidney. *Kidney Int* **29**:108-119, 1986
- 67) Waldegger S, Jeck N, Barth P, et al.: Barttin increases surface expression and changes current properties of Cl<sup>-</sup>-K<sup>+</sup> channels. *Pflugers Arch* **444**:411-418, 2002
- 68) Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, et al.: Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev* **82**:503-568, 2002
- 69) Jentsch TJ: Neuronal KCNQ potassium channels: physiology and role in disease. *Nat Rev Neurosci* **1**:21-30, 2000
- 70) Wang WH, Lu M, Hebert SC: Cytochrome P-450 metabolites mediate extracellular Ca<sup>2+</sup>-induced inhibition of apical K<sup>+</sup> channels in the TAL. *Am J Physiol* **271**:C103-C111, 1996
- 71) Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, et al.: Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol* **13**:2259-2266, 2002
- 72) Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, et al.: Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* **360**:692-694, 2002
- 73) Kaplan MR, Mount DB, Delpire E, et al.: Molecular mechanisms of NaCl cotransport. *Ann Rev Physiol* **58**:649-668, 1996
- 74) Plotkin MD, Kaplan MR, Verlander JW, et al.: Localization of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter, rTSC1, in the rat kidney. *Kidney Int* **50**:174-183, 1996
- 75) Peters N, Bettinelli A, Spicher I, et al.: Renal tubular function in children and adolescents with Gitelman's syndrome, the hypocalciuric variant of Bartter's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* **10**:1313-1319, 1995
- 76) Lang F, Rehwald W: Potassium channels in renal epithelial transport regulation. *Physiol Rev* **72**:1:1-21, 1992
- 77) Luthy C, Bettinelli A, Iselin S, et al.: Normal prostaglandinuria E2 in Gitelman's syndrome, the hypocalciuric variant of Bartter's syndrome. *Am J Kidney Dis* **25**:824-828, 1995
- 78) Rodriguez-Soriano J, Vallo A, Garcia-Fuentes M: Hypomagnesemia of hereditary renal origin. *Pediatr Nephrol* **1**:465-472, 1987
- 79) Griffing GT, Komanicky P, Aurecchia SA, et al.: Amiloride in Bartter's syndrome. *Clin Pharmacol* **31**:713-718, 1982
- 80) Garin EH, Fennell RS, Iravani A, et al.: Treatment of Bartter's syndrome with indomethacin. *Am J Dis Child* **134**:258-261, 1980
- 81) Seidel C, Reinalter S, Seyberth HW, et al.: Prepubertal growth in the hyperprostaglandin E syndrome. *Pediatr Nephrol* **9**:723-728, 1995
- 82) Hene RJ, Koomans HA, Mees EJD, et al.: Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney Dis* **9**:200-205, 1987
- 83) James JM, Davies D: The use of captopril in Bartter's syndrome [letter]. *Br Med J* **289**:162, 1984
- 84) Morales JM, Ruilope LM, Praga M, et al.: Long-term enalapril therapy in Bartter's syndrome [letter]. *Nephron* **48**:327, 1988
- 85) Van de Stolpe A, Verhoef GEG, Hene RJ, et al.: Total body potassium in Bartter's syndrome before and during treatment with enalapril. *Nephron* **45**:122-125, 1987
- 86) Mourani CC, Sanjad SA, Akatcherian CY: Bartter syndrome in a neonate: early treatment with indomethacin. *Pediatr Nephrol* **14**:143-145, 2000
- 87) Marlow N, Chiswick ML: Neonatal Bartter's syndrome, indomethacin and necrotizing enterocolitis. *Acta Pediatr Scand* **71**:1031-1032, 1982
- 88) 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