

A Case of Adult onset Bartter Syndrome with Nephrocalcinosis

Min Gyu Park¹, Tae Won Lim¹, Hee Taek Oh¹, Seung Un Song¹, Dong Heo¹, Hark Rim²

¹Department of Internal Medicine, Dae-Dong Hospital, Busan, Korea

²Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

신석회증을 동반한 성인에서의 Bartter 증후군 1예

박민규¹·임태원¹·오희택¹·송승언¹·허 동¹·임 학²

¹대동병원 내과, ²고신대학교 의과대학 내과학교실

Bartter syndrome is a renal tubular defect in electrolyte transport characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperreninemia, hyperaldosteronism, normal blood pressure, and other clinical symptoms.

As a clinical and genetical heterogeneous disorder, this syndrome can be classified into two clinical variants, antenatal Bartter syndrome and classic Bartter syndrome according to the onset age. Nephrocalcinosis is common in antenatal Bartter syndrome, but is rare in classic Bartter syndrome. It can also be classified into five genetic subtypes by the underlying mutant gene, all of which are expressed in the tubular epithelial cells of the thick ascending limb of the loop of Henle. Patients with Bartter syndrome type 1, 2 and 4 present at a younger age than classic Bartter syndrome type 3.

We have experienced a case of Bartter syndrome with nephrocalcinosis in a 42-year-old woman diagnosed by biochemical and radiologic studies. We had successful response with potassium chloride and spironolactone.

Key Words: Bartter Syndrome, Hypokalemia, Metabolic Alkalosis, Nephrocalcinosis

Bartter 증후군은 신세뇨관 세포의 전해질 통로의 이상으로 발생하는 질환으로 사구체에서 걸러진 Na, K, Cl 등이 세뇨관 세포에 의해 재흡수 되지 못하고 소변으로 과다하게 배설되어 체내의 전해질 부족이 초래되는 질병이다. 1962년 Bartter 등¹이 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증의 소견을 보이며 혈중 알도스테론은 증가되어 있으나, 혈압은 정상인 두 명의 사례를 통해 처음으로 보고하였다. 세뇨관에서 염화나트륨(NaCl) 소실로 인해 체액 감소가 발생하여 이차적으로 고레닌혈증, 고알도스테론혈증이 유발되어 탈수 및 전해질 소실로 인한 저혈압을 막아 정상 혈압을 보이는 것이 특징이다. Bartter 증후군은 전통적으로 antenatal, classical로 분류되었다.² antenatal Bartter

증후군은 주로 신생아에서 발생하는 질환으로 신석회증이 흔하며, classical Bartter 증후군은 더 늦은 연령의 성인에서 발생하며 신석회증은 드물게 나타난다.^{6,7} 저자들은 40대 여자 환자에서 신석회증을 동반한 Bartter 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례 보고

환자: 42세, 여자.

주소: 전신 허약, 하지의 저린감

과거력 및 현병력: 2개월 전부터 지속되는 전신 허약감과 하지의 저린 증상 및 통증을 주소로 타 병원 정형외과에

서 통풍 진단받고 간헐적인 근육 주사 및 진통제 치료를 받은 외에 특이 병력은 없었다. 최근 심해지는 저린 증상으로 정밀 검사 위하여 입원하였다. 문진 상 다뇨 및 야간뇨가 간헐적으로 반복됨을 호소하였고 최근에 설사나 이뇨제 및 하제, 한약 등을 복용한 적은 없었다.

가족력: 3년 중 둘째로 다른 형제들은 내과적 질환 없이 건강하게 지냈다고 한다.

진찰 소견: 키 160 cm, 체중 53 kg으로 이상 체중의 95%였으며, 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 68회/분이었다. 비교적 건강한 외양을 보였으며, 의식은 명료하였다. 피부는 따뜻하고 건조하였고, 반점은 관찰되지 않았으며 탈수를 의심할 만한 소견은 없었다. 경부에서 촉진되는 임파절은 없었으며, 경정맥 확장도 관찰되지 않았다. 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 간 및 비장 종대는 보이지 않았고, 장운동은 감소되어 있었다. 사지의 함요 부종은 관찰되지 않았다. 크보스테크(Chvostek) 징후 및 트로조(Trousseau) 징후는 음성이었다.

검사 소견: 입원 시 시행한 말초 혈액 검사에서 혈색소 11.5 g/dL, 적혈구 용적률 35.7%, 백혈구 10,850/mm³ (호중구 79.4%, 림프구 12.7%, 호산구 0.4%)이었다. 혈청 전해질 검사에서 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 2.5 mEq/L, 염소 96 mEq/L, 칼슘 9.8 mEq/L, 인 3.0 mEq/L, 마그네슘 2.5 mg/dL였고, 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소

51.4 mg/dL, 크레아티닌 1.8 mg/dL, AST/ALT 23/22 IU/L, 요산 15.5 mg/dL, 혈청 삼투질 농도 301 mosm/kg, 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.479, PaO₂ 81.5 mmHg, PCO₂ 45.0 mmHg, HCO₃ 32.7 mmol/L, SaO₂ 92.9%, Base excess 9.2 mmol/L, Anion gap 11.3으로 대사성 알칼리증을 보였다. 소변 검사에서 비중 1.006, pH 7.0이었고, 삼투질 농도는 281 mosm/Kg이었으며, 요당, 요단백, 케톤 및 적혈구, 백혈구 등은 모두 음성이었다. FENa는 3.1%였으며 TTKG는 12.60이었다. 24시간 소변 검사에서 단백 176 mg/day, 칼슘 54 mg/day, 염화물 230 mEq/day, 마그네슘 122 mg/day, 크레아티닌 청소율 41 ml/min이었다. MDRD 공식을 이용한 추정 사구체 여과율은 32.8 ml/min이었다. 양와위에서 혈장 레닌 활성도는 28.14 ng/ml/hr (정상치 0.15-2.33 ng/ml/hr), 혈장 알도스테론은 841.95 pg/ml (정상치 10-160 pg/ml)였다. 혈청 부신피질자극호르몬, 코르티솔 수치는 9.0 pg/mL (정상치 5-60 pg/mL), 12.5 ug/dL (정상치 5-25 ug/dL)로 정상이었고, T3 74.80 ng/dL (정상치 80-170 ng/dL), fT4 1.07 ng/dL (정상치 0.70-1.48 ng/dL), 갑상선자극호르몬 2.20 μ IU/ml (정상치 0.27-4.20 μ IU/ml) 등의 갑상선 호르몬 수치도 정상이었다. 흉부 방사선 검사는 정상이었으며, 심전도는 동율동 리듬이었다. 복부 초음파 시행하였으며 양측 신장 크기는 7.85 cm, 9.25 cm로 위축된 크기 관찰되었으며, 양측 신수질 추체의 에코음영이 심피



Fig. 1. Renal Ultrasonography: Decreased kidney size with increased echogenicity of both renal medulla. This is a typical finding of medullary nephrocalcinosis.

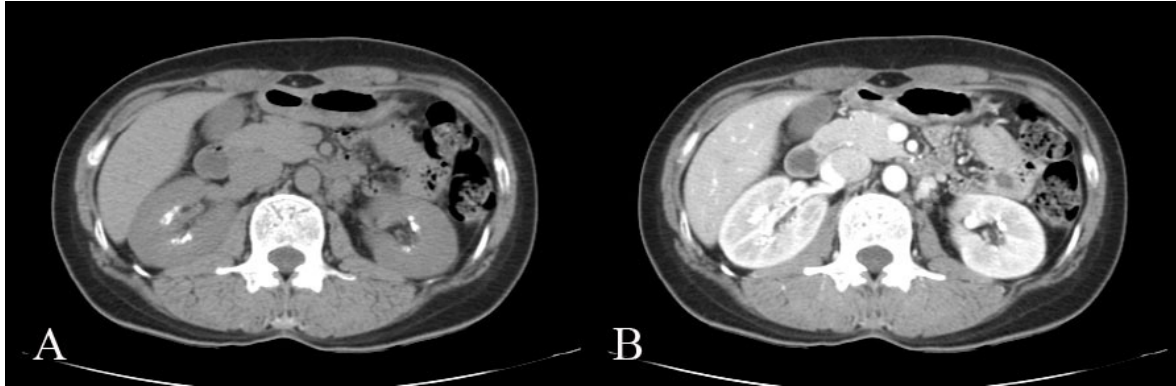


Fig. 2. Abdominal CT : Bilateral calcifications clustered in the region of the renal medulla. (A) Pre-contrast enhanced image, (B) Contrast enhanced image.

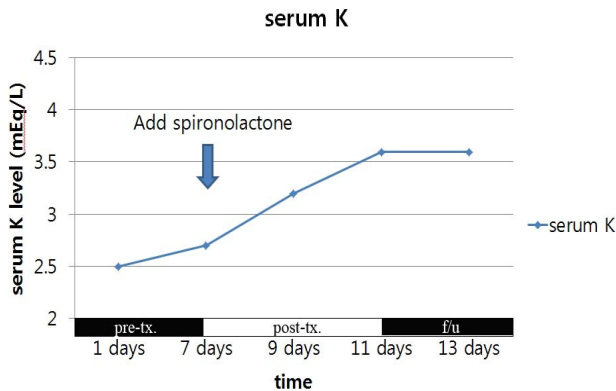


Fig. 3. Change of serum K levels before and after adding spironolactone to potassium chloride. tx=treatment, f/u= follow-up.

질보다 높은 신석회증 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 복부 CT에서는 양측 신장의 신석회증 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 조직 검사는 환자 본인이 거부하여 시행하지 못했다.

치료 및 경과: 환자는 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증을 나타내고 있었으며, 고레닌혈증, 고알도스테론혈증 상태이나 정상 혈압을 보이는 등 Bartter 증후군의 특징을 나타내고 있었다. 하지만 과칼슘뇨증은 보이지 않아 Gitelman 증후군과 감별이 필요하였는데 Gitelman 증후군의 거의 모든 예에서 관찰되는 심한 저마그네슘혈증이 없었고, 임상 양상으로 테타니(tetany) 경련이 없고 Bartter 증후군의 전형적인 다뇨 및 야간뇨 증상이 있어 감별할 수 있었다. Bartter 증후군 진단 하에 저칼륨혈증 치료로 potassium chloride (K-contin) 600 mg를 tid로

투여하였고, 이후 규칙적으로 전해질을 추적 관찰하였으나 7일 후 K 2.7 mEq/L로 큰 차이가 없어 Spironolactone 25 mg/day 추가하였다. 2일 뒤 추적 검사에서 K 3.2 mEq/L, 4일 뒤 K 3.6 mEq/L, 6일 뒤 K 3.6 mEq/L로 상승되어 유지되는 양상을 보였다(Fig. 3). 환자는 전해질 교정 후 전신상태가 호전되어 퇴원하였으며, 현재 외래로 통원 가료 중이며 약물 투여로 혈청 칼륨이 정상 범위로 잘 유지되고 있다.

고 찰

Bartter 증후군은 유전적으로 상염색체 열성 유전 방식을 취하는 질환이다. 신세뇨관 수송 단백질의 유전자 이상에 따라 5가지의 서로 다른 임상적 표현형으로 분류된다. I형은 헨리고리 상행각의 Na-K-2Cl cotransporter 유전자인 NKCC2 이상으로,³ II형은 K+통로 유전자인 ROMK의 유전자 이상을 보인다.⁴ I, II형은 출생 전 증상이 나타나는 antenatal Bartter 증후군으로 양수과다증과 조산을 보이며 신석회증이 흔하다. III형은 세뇨관 원위부와 집합관의 염소 통로 유전자인 CLCNKB의 이상⁵으로 고전적(classic) Bartter 증후군으로 분류된다. 주로 유년기에 저칼륨혈증으로 인한 전신쇠약과 근경련으로 발견되며 증상이 심하지 않은 경우 더 늦은 연령에 피로감 같은 부증상으로 발견되기도 한다. 고전적 Bartter 증후군의 경우는 antenatal Bartter 증후군보다 신석회증의 빈도

가 적은 것으로 알려져 있다.^{6,7} IV형은 염소 통로(chloride channel) 유전자의 β -subunit인 barttin의 기능 상실이 원인으로 생기는 endolymph의 분비에 관련된 염소 통로에도 이상이 있어 감각 신경성 난청을 동반하는 것이 특징이다. V형은 세포 외의 calcium ion sensing receptor의 심한 기능 획득 변이가 원인이다. 이러한 5개의 유전자는 헨레고리 굽은 오름 부분의 salt transport 기능 소실과 연관되어 있다.

신생검 소견으로 다양한 조직 변화들이 기술되고 있으나 가장 특징적이며 공통적인 변화는 사구체옆장치(juxtaglomerular apparatus)의 과증식이다.⁶ 이 외에도 혈관 작용(vasoactive) 호르몬 생성과 관련 있을 것으로 생각되는 신수질 간질세포(medullary interstitial cell)의 과증식 소견, 만성 저칼륨혈증과 연관 있는 신세뇨관의 세포 공포형성(vacuolization), 그리고 후기성 변화로 생각되는 신사구체의 유기질화(hyalinization) 및 위축, 신세뇨관의 위축(tubular atrophy) 등이 나타날 수 있다.^{8,9}

신석회증은 신장 실질과 세관의 칼슘 침착을 보인다. 헨레고리의 굽은 오름 부분의 NKCC2, ROMK, CLC-Kb 그리고 Barttin의 결함은 염화나트륨의 tubular transport를 억제하고 transtubular potential difference를 감소시켜 세포 주위 칼슘이동을 감소시켜 칼슘의 재흡수를 방해하고, 흡수되지 못한 칼슘은 집합관으로 이동하게 되어 임상적으로 고칼슘뇨증 및 신석회증이 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 과거에는 신생아 Bartter 증후군에서만 신석회증이 나타나는 것으로 알려져 있었으나, Konrad 등¹¹의 보고에 의하면 CLCNKB의 변이는 경우에 따라 신생아 Bartter 증후군, 고전적 Bartter 증후군, Gitelman 증후군에서도 나타날 수 있다고 보고하여 고전적 Bartter 증후군 또는 III형 유전형에서도 신석회증이 나타날 수 있음을 설명해 주고 있다.¹² 지속되는 저칼륨혈증, 과칼슘뇨증, 신석회증은 만성 요세관사이질 질환과 사구체 여과율의 감소를 초래하게 되어 만성콩팥병이 발생할 수 있다. 하지만 투석이나 신장 이식이 필요한 경우는 드물다.¹³ 본 증례에서도 과칼슘뇨증 없이 신석회증이 발생하였으며, 만성콩팥병 3기에 해당하였다.

치료는 근본적인 방법은 없는 상태이며, 가장 중요한 치료 목표는 임상 증상의 주된 요인인 저칼륨혈증의 교정을 위한 것으로 칼륨 보충 요법, 칼륨 보존성 이뇨제(spironolactone, amiloride, triamterene), ACE inhibitor, 그리고 indomethacin, aspirin, ibuprofen 등의 PGE2 생성 억제제가 있다. 최근에는 indomethacin 대신 COX-2의 작용을 선택적으로 저해하여 부작용을 줄인 COX-2 저해제(cercoxib, rofecoxib)도 Bartter 증후군 치료에 이용되고 있다.⁷ 칼륨 보충 요법 시 증상이 심하거나 심한 탈수를 보이는 환자에서는 정맥으로 수분 및 칼륨을 공급하는 것이 효과적이다. 경한 경우에는 경구로 칼륨을 투여하여 소실되는 칼륨을 보충할 수 있다. 하지만 혈중 칼륨 농도에 대한 효과는 보고마다 달라 칼륨 보충 요법만으로 혈중 칼륨 농도가 잘 유지되는 보고도 있었고,⁵ 다른 약제와의 병용이 필요하다는 보고도 있었다.^{3,14} 본 증례에서도 칼륨 보충 요법으로는 충분한 교정이 이루어지지 않아 알도스테론 길항제인 spironolactone을 추가하였으며 추가 후 전해질이 교정되어 증상 호전으로 이어지는 등 효과가 있었다. 앞으로 장기적인 치료 반응에 대한 추적 관찰이 필요하다고 사료된다. 그 외에 약물치료 뿐만 아니라 충분한 수분공급으로 다뇨에 의한 체중소실을 최소화하여 이차성 프로스타글란딘의 분비를 억제하고 전해질 불균형을 예방하는 것도 중요하다.

지난 수년 간 분자 유전학과 분자 생물학의 뛰어난 발전으로 Bartter 증후군의 유전학적 변이를 발견하게 되어 질환에 대한 이해와 진단에 도움을 주고 있으나, 아직까지 치료는 증상 조절을 위한 대증 치료에 국한되고 있는 실정이다. 하지만 조기에 발견하여 적절한 치료를 하면 예후가 좋은 질환이므로 임상적으로 저칼륨혈증의 원인 중 한 가지로 Bartter 증후군에 대한 이해가 필요하다고 생각되며 앞으로 더 많은 연구가 이루어져 보다 빠르고 정확한 진단과 함께 유전자 차원의 근본적인 치료가 나타나길 기대한다.

참고문헌

1. Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. 1962. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:516-28.
2. Rodriguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315-27.
3. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996;13:183-8.
4. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* 1996;14:152-6.
5. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997;17:171-8.
6. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill, 16th edition, 2004.
7. Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004;19:858-63. Epub 2004 Jun 16.
8. Park JW, Chung YJ, Yeum CH, Lee JJ, Yoo KS, Kim SW, et al. A case of adult-onset Bartter's syndrome. *Korean J Intern Med* 1995;10:60-3.
9. Lee HY, Chung YS, Ahn KJ, Lee SW, Kim MR, Kim YK, et al. A case of Bartter's syndrome in an adult. *Korean J Intern Med* 1991;40:844-52.
10. Sayer JA, Carr G, Simmons NL. Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium precipitation within the kidney. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:549-61.
11. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, van den Heuvel LP, Jeck N, Vargas-Poussou R, et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1449-59.
12. Oh HJ, Rim H, Jung YS. A Case of Adult-Onset Bartter's Syndrome Associated with Nephrocalcinosis. *Korean J Nephrol* 2007;26:353-57.
13. Bhat YR, Vinayaka G, Sreelakshmi K. Antenatal bartter syndrome: a review. *Int J Pediatr* 2012;2012:857136.
14. Kim IS, Kang JH, Shin YH, Lee DK, Kim SN, Pai KS. A case of Bartter syndrome with muscle weakness and short stature. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2002;6:259-65.