

여아에 발생한 Lowe 증후군 —1례 보고—

동아대학교 의과대학 정형외과학교실

손성근 · 김성수 · 정범호

—Abstract—

Lowe's syndrome in a female child - A case report -

Sung Keun Sohn, M.D., Sung Soo Kim, M.D., and Bum Ho Jung, M.D.

*Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Dong-A University,
Pusan, Korea*

Lowe et al. have described a disease characterized by organic aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation. This disease is now called as Lowe's syndrome or oculo-cerebro-renal syndrome which manifests growth retardation, mental deficiency, rachitic changes of the growth plates, metabolic acidosis, and characteristic eye changes, including bilateral cataract, glaucoma and nystagmus. It is a congenital hereditary affection. Most of the patients with this syndrome are male sex. We report a new case of Lowe's syndrome in a 5-year old girl.

Key Words : Lowe's syndrome

서 론

1952년 Lowe⁷⁾이 선천성 백내장, 정신 지체, 그리고 전반적인 아미노산뇨를 삼주정으로 하는 Lowe 증후군을 처음 기술한 이래로 정형외과 영역에서의 증례보고는 비교적 드물었으며, 특히 여아에

발생한 Lowe 증후군은 1967년 Svorc¹⁶⁾이 보고한 이후 소수의 증례만이 보고되었을 뿐 한국에서는 현재까지 보고된 바가 없다. 이 질환은 Oculo-Cerebro-Renal Syndrome으로 불리기도 하며, 원인은 1957년 Le Febvre⁶⁾에 의해 성염색체 우성 유전으로 알려져 있으며 Reilly¹¹⁾과 Mueller¹⁰⁾에 의하면 X 염색체 장완의 24-26지점에서의 전좌

(translocation)에 의한 것이라고 하였다. 또한 이 질환의 증상으로는 선천성 백내장, 정신 지체, 반사 감약, 구루병성 변화가 장골에 발생하며 신장의 세뇨관 및 사구체 기능의 장애를 특징으로 한다.

본 교실에서는 5세 여자 환자에서 양측 대퇴골 과상부 골절로 입원한 Lowe 증후군을 체험하여 임상적, 생화학적, 방사선학적 그리고 유전학적인 고찰을 하였다. 현재까지 한국에서는 Lowe 증후군에 대한 보고가 없으며 더욱 특기할 점으로 여아에 발생한 증례로 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

인적 사항 : 강 0 기, 5세, 여자.

주소 : 양측 대퇴 원위부의 각변형.

임신력 및 출생력 : 임신기간동안 특별한 감염력은 없으며 정상적인 분만으로 태어났고 출생 당시 체중은 3.3kg이었다.

병력 : 1개월 전부터 특별한 수상 병력없이 상기

주소가 발생하여 타병원에서 양측 대퇴골 과상부 병적 골절로 진단 받고 본원으로 전원되었다.

가족력 : 1남 1녀중 둘째로 가족 및 인척중에 유사한 병력은 없었다.

이학적 소견 : 내원시 체중은 12kg (3 percentile 이하)이고 키는 92cm (3percentile이하)였으며 불량한 영양상태를 보였다(Fig. 1). 창백한 피부소견과 분명한 정신지체가 있었다. 일상 생활과 운동성이 매우 느렸고 전반적인 활동이 감소되어 있었다. 좌측의 선천성 백내장, 우측의 안구 위축및 안구진탕이 인지되었다. 외생식기는 정상이었고 근육의 저장(hypotonia)과 심부전 반사 감약이 관찰되었다. 양측 대퇴 원위부의 무통성 각변형과 양측 족부의 유연성 만곡족이 관찰되었다.

검사 소견 : 말초혈액의 성염색체 검사상 46/XX로 판명되었다. 소변 검사상 당뇨와 단백뇨소견이 관찰되었고(Table 1), 혈액검사상 혈청 인의 현저한 감소와 산중,알카리성 인산 분리 효소(Alkaline phosphatase)의 증가 및 빈혈소견이 관찰되었다

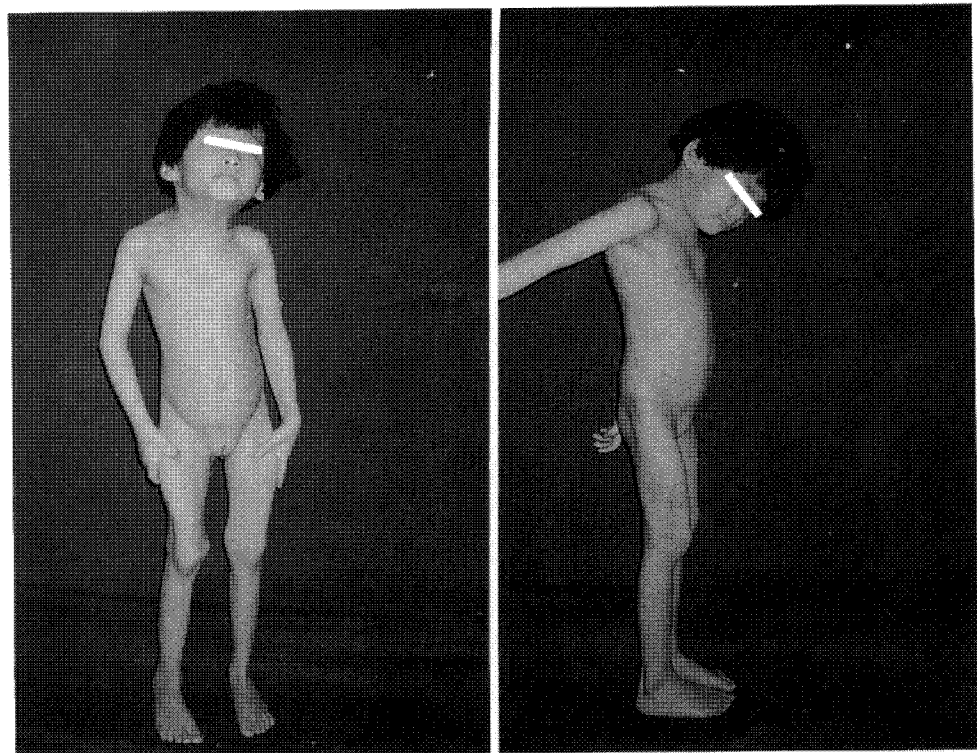


Fig 1. The photograph of a 5 year old girl shows the typical appearance of patient affected with oculo-cerebro-renal syndrome.

Table 1. Urine studies

	Patient	Normal Range
Glucose	500 - 1000 mg/dl	0 mg/dl
Bilirubin	negative	negative
Ketone	negative - 40 mg/dl	negative
Specific gravity	1.015 - 1.020	1.003 - 1.030
Blood	none - small	none
pH	6.0 - 7.0	4.6 - 8.0
Protein	30 - 100 mg/dl	negative
Urobilinogen	0.2E. U/dl	0 - 1.0 E. U./dl
Nitrogen	negative	negative
Leucine	negative	negative

Table 2. Blood studies

	Patient	Normal Range
Bicarbonate	14.2 - 18.4 mEq/L	24 - 31 mEq/L
Chloride	106 - 113 mEq/L	98 - 110 mEq/L
Potassium	1.96 - 4.20 mEq/L	3.5 - 5.5 mEq/L
Sodium	139.4 - 140.3 mEq/L	135 - 145 mEq/L
Calcium	7.4 - 8.9 mg/dl	8.0 - 10.0 mg/dl
Inorganic phosphate	1.7 - 1.9 mg/dl	2.5 - 4.5 mg/dl
Glucose	85 - 102 mg/dl	76 - 110 mg/dl
Creatinine	0.7 - 1.2 mg/dl	0.6 - 1.2 mg/dl
BUN	5.8 - 17.1 mg/dl	8 - 26 mg/dl
Uric acid	1.3 - 2.5 mg/dl	2.4 - 7.0 mg/dl
Cholesterol	158 - 179 mg/dl	< 300 mg/dl
Protein	5.6 - 6.8 g/dl	6.6 - 8.4 g/dl
Albumin	3.9 - 4.7 g/dl	4.1 - 5.2 g/dl
AST(SGOT)	47 - 48 IU/L	10 - 30 IU/L
ALT(SGPT)	24 - 41 IU/L	0 - 35 IU/L
Alkaline phosphatase	1598 - 2272 IU/L	70 - 290 IU/L
Hemoglobin	6.6 - 7.6g/dl	12.0 - 16.0 g/dl
pH	7.276 - 7.332	7.35 - 7.45
BEecf	-8.2 - -9.7	-4.0 - +2.0

(Table 2).

방사선학적 소견 : 전반적인 음영의 감소와 골단연이 불규칙하게 벌려져 있으며, 요면(cupping)을 보였다. 골간단의 피질골이 바깥쪽으로 퍼져 있으며(trumpeting), 치밀하지 못한 골소주 소견이 관찰되었다. 내반고, 슬관절의 비대, 장골의 만곡과 요부의 피질골 비대 및 양측 대퇴골 과상부에 병적 골절이 관찰되었다(Fig. 2A).

치료 및 경과 : 경골 근위부에 골 견인후 장하지

석고 고정을 시행하였으며 추시관찰 2개월째 가골형성과 함께 부정 유합 소견이 관찰되었으며 성장판의 구루병성 변화는 호전이 없었다. 그후 Vit. D 50,000 I.U 를 매일 투여하며 추시관찰한 결과 혈중 인의 상승과 알카리성 인산 분리 효소의 정상화(Fig. 3) 및 방사선 소견상 넓게 벌려져 있던 골단연이 점차적으로 좁아졌고, 퍼져 있는 골간단 및 슬관절의 비대 역시 차차 호전되었다(Fig. 2B, 2C). 피부의 창백한 정도도 상당히 호전되었고, 치료하는

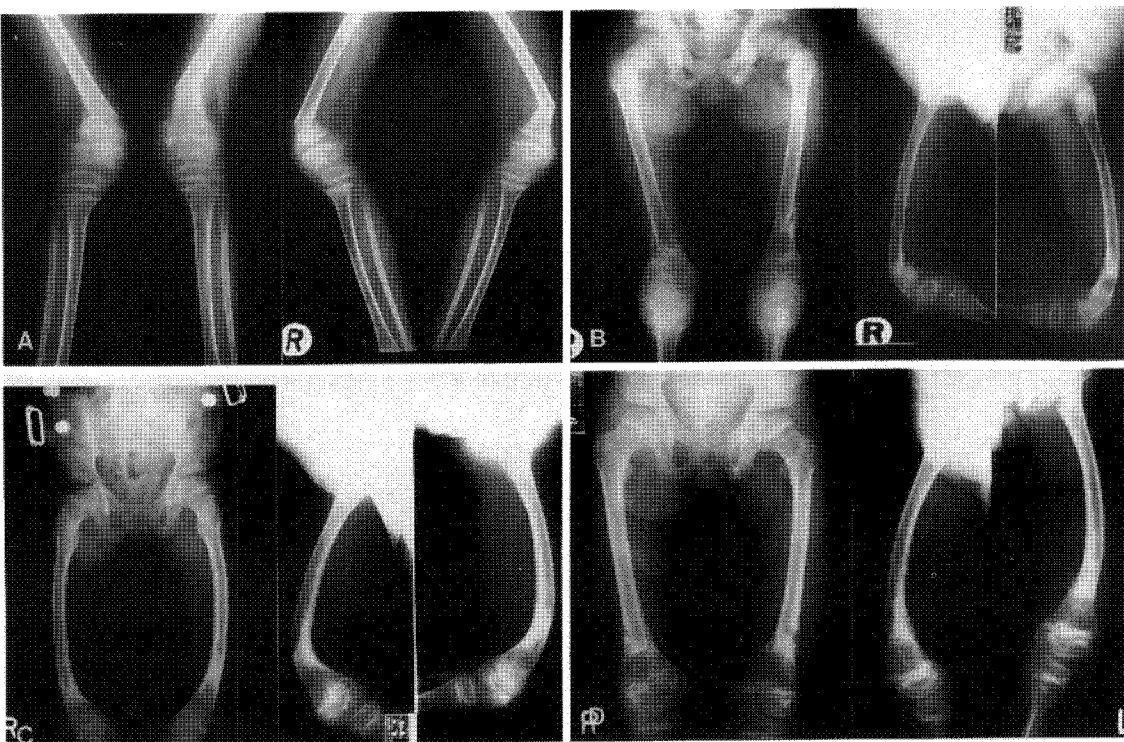


Fig 2. A. The initial radiographs of a 5 year old girl show the metaphyseal cortices flaring outward (trumpeting), cupping, ill defined epiphyseal border of the metaphysis, widened epiphyseo-metaphyseal junction and supracondylar fractures of the both femur.
 B. The radiographs of the both femur at 2 months after the administration of Vit. D show improved cupping, narrowing of the epiphyseo-metaphyseal junction and malunion of the both supracondylar fractures.
 C. At 17 months after administration of Vit. D, anterolateral bowing and improved rachitic change are seen.
 D. The postoperative radiographs at 3 months after closed wedge corrective osteotomy show a good alignment and near normal epiphyseo-metaphyseal configurations at distal femur and proximal tibia.

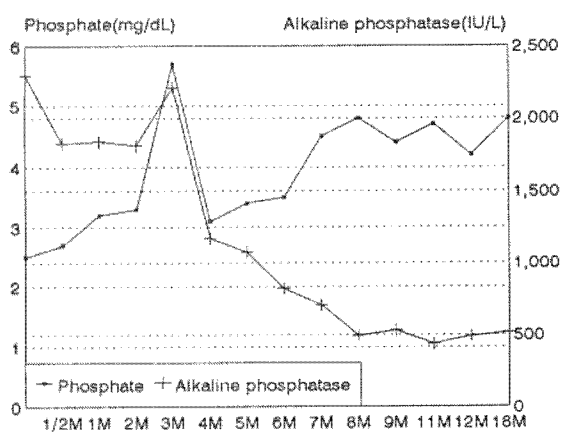


Fig 3. Changes of the serum phosphate and alkaline phosphatase level after the administration of the 50,000IU Vit. D.

의사와 인사가 가능할 정도로 행동이 활발하고 보행이 좋아졌으나 대퇴골의 부정유합으로 인하여 전외측 만곡변형과 슬관절 신전에 제한이 있어 변형의 교정을 위한 절골술을 계획하였다. 지속적인 Vit. D 투여로 혈중 인 및 인산 분리 효소가 정상화되는 것을 확인한 후 수술 6주전부터 Vit. D투여를 중단하고 교정 절골술을 양측 원위 대퇴골에 시행하여 좋은 결과를 얻었다(Fig. 2D).

고 찰

1952년에 Lowe등⁷⁾ 이 처음으로 이 질환을 기술한 이래로 McCance⁹⁾, Svorc등¹⁶⁾ 이 안구 소견, 뇌

소견과 신장 소견을 기초로 보고하였으며 본 환자의 이학적 및 검사 소견중에서 다음 소견들로 인하여 Lowe 증후군으로 진단할 수 있었다.

전반적인 골다공증과 구루병성 변화가 이 증후군의 방사선학적 소견으로¹⁾ 이 환자에서는 불규칙하게 넓어진 골단연, 요면(cupping), 바깥쪽으로 퍼진 골간단의 피질골, 치밀하지 못한 골소주 소견, 내반고, 장골에 관찰되는 만곡과 가성골절선 및 병적골절들의 구루병성 변화가 관찰되었다. 또한 골간의 피질골 밀도는 감소되어 있으며 척추의 변형도 관찰되었으나 늑골이나 골반골의 변형은 관찰되지 않았다.

안구 소견상 양측성 백내장이 이 증후군의 전형적인 소견으로^{2,3,4)} 이 환자에서는 좌측의 백내장이 관찰되었으며, 녹내장이나 안구 진탕은 흔하지 않은 소견이지만 본 증례에서는 우측 안구 진탕을 관찰할 수 있었다.

뇌 소견으로는 다양하지만 모든 예에서 수의 운동의 지체를 발견할 수 있다. 본 환자에서도 활동 저하와 전반적인 근육의 저장 그리고 심부전 반사 감약이 전형적으로 나타났다.

신장 소견에서 신장으로부터의 중탄산염의 재흡수 장애로 인한 혈청내 중탄산염의 감소가 관찰되었으며 수차례의 검사 결과 14.2-18.4mEq/L로 항상 낮은 범위를 보였다. 소변의 pH는 6.0-7.0으로 중성뇨에 가깝게 나타났다. 혈청인의 현저한 감소와 혈청 pH 및 중탄산염의 결과로부터 산증을 확진할 수 있고, 알카리성 인산 분리 효소가 대단히 증가되어 있는 것을 볼 수 있었다. McCance⁹⁾가 보고한 예를 제외한 모든 보고에서 관찰할 수 있는 단백뇨^{1) 7,8,12,15)}를 본 환자에서 관찰할 수 있었고, 당뇨가 관찰되었다.

로우 증후군은 Svorc등¹⁶⁾의 보고를 제외하고는 대부분이 남아에게서 보고되었으며 본 환자에서는 산부인과적인 검사 및 염색체 연구결과 정상 여성 생식기와 46/XX로 판명되었다. Crome등⁵⁾은 신생아 때 사망한 2명의 여아를 보고하였으며 유전적이며 간질, 백내장, 신세뇨관 괴사와 뇌질환을 특징으로 하였고 세밀한 대사성 연구는 보고되지 않았다. Scholten¹⁴⁾은 근육의 저장과 반사 감약, 단백뇨, 그리고 당뇨를 가졌으며 백내장은 없는 여아를 보고하였으며 이 환아는 생후 2개월째 사망하였고 그의 자

매도 비슷한 증상으로 생후 3개월째 사망하였다고 보고하였다. 본 환자에서는 이미 보고되었던 백내장, 근육의 저장과 반사 감약, 단백뇨등^{2,3,4,14)} 외에도 장골의 병적 골절과 슬부의 구루병성 변화가 특징적이었으며 전반적인 골다공증이 관찰되었으나 골반골, 척추등의 변형은 관찰되지 않았다. 이 질환의 원인으로 Schoen과 Young¹³⁾, Svorc등¹⁶⁾은 성염색체 우성 유전과 자궁내 태아 손상으로 인한 것이라고 하였다. 이 증후군의 유전자 위치는 현재 X 염색체 장완의 24-26지점에 존재한다고 보고되고 있으며, 이 지점에서의 전좌가 원인이라고 하였다^{10,11,17)}.

Abbassi등¹⁾에 의하면 이 증후군은 대사장애가 나타나지 않는 신생아기, 이후에 심각한 대사장애를 나타내는 수년간의 급성기가 지나고 나면 대개 상태는 점점 호전되어 대사장애는 더이상 나타나지 않으며 치료 역시 필요 없어지게 된다고 보고하고 있다¹⁾.

동아대학교병원 정형외과에서는 여아에서 발생한 Lowe 증후군을 체험하여 임상적, 생화학적, 방사선학적 그리고 유전학적인 고찰을 하였다. 본 증후군은 성염색체 우성 유전 및 자궁내 손상으로 인하여 발생하는 것으로 알려져 있으며 한국에서는 Lowe 증후군에 대한 보고가 없으며 더욱 특기할 점은 여아에 발생한 증례로 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며 이 환자의 예후에 대하여서는 장기적인 추사가 필요할것으로 생각되어진다.

REFERENCES

- 1) Abbassi V., Lowe C.U., and Calcagno P.L.: Oculo-cerebro-renal syndrome: A review. *Am J Dis child* 115: 145-168, 1968.
- 2) Auricchio S., Frischknecht W., and Shmerling D.: Primare Tubulopathien: 3. Ein Fall von oculo-cerebro-renalem syndrom: Lowe syndrome. *Helv Paediat Acta* 16: 647-655, 1961.
- 3) Bickel H., and Thursby-Pelham D.C.: Hyperaminoaciduria in Lignac-Fanconi Disease, in Galactosaemia, and in an Obscure Syndrome. *Arch Dis Child* 29: 224-231, 1954.
- 4) Chutorian A., and Rowland L.P.: Lowe's syn-

- drome, *Neurology* 16 : 115-122, 1968.
- 5) Crome L., Duckett S., and Franklin A.W. : Congenital cataracts, renal tubular necrosis, and encephalopathy in two sisters, *Arch Dis Child* 38 : 505-515, 1963.
 - 6) Le Febre J., Biserte G., and Woillez M. : Etude clinique genetique and biologique du syndrome de Lowe-Bickel, *Pediatric* 12 : 527-534, 1957.
 - 7) Lowe C.U., Terrey M., and MacLachlan E.A. : Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmus, and mental retardation, *Am J Dis Child* 83 : 164-184, 1952.
 - 8) Matsuda I., Tadedo T., and Sugai M. : Oculo-cerebro-renal syndrome in a child with normal urinary acidification and a defect in bicarbonate reabsorption, *Am J Dis Child* 117 : 205-212, 1969.
 - 9) McCance R.A. : The cerebro-ocular-renal dystrophies : A New Variant, *Arch Dis Child* 35 : 240-249, 1960.
 - 10) Mueller O.T., Hartsfield J.K., Gallardo L.A., Essig Y.P., Miller K.L., Papenhausen P.R., and Tedesco T.A. : Lowe oculocerebrorenal syndrome in a female with a balanced X:20 translocation : Mapping of the X chromosome breakpoint, *Am J Hum Genet* 49 : 804-810, 1991.
 - 11) Reilly D.S., Lewis R.A., Ledbetter D.H., and Nussbaum R.L. : Tightly linked flanking markers for the lowe oculocerebrorenal syndrome, with application to carrier assessment, *Am J Hum Genet* 42 : 748-755, 1988.
 - 12) Richards W., Donnell G.N., and Wilson W.A. : The oculo-cerebro-renal syndrome of Lowe, *Am J Dis Child* 109 : 185-203, 1965.
 - 13) Schoen E.F., and Young G. : Lowe's syndrome-anomalities in renal tubular function in combination with other congenital defects, *Am J Med* 27 : 781, 1959.
 - 14) Scholten, H.G. : Een Meisje met het syndroom van Lowe, *Maandschr Kindergenesk* 28 : 251-255, 1960.
 - 15) Schwartz R., Hall P.W., and Gabuzda G.J. : Metabolism of ornithine and other amino acids in the cerebro-oculo-renal syndrome, *Am J Med* 36 : 778-786, 1964.
 - 16) Svorec J., Masopust J., Komarkova A., Macek M., and Hyanek J. : Oculo-cerebro-renal Syndrome in a female child, *Am J Dis Child* 114 : 186-190, 1967.
 - 17) Wadelius C., Fagerholm P., Pettersson U., and Anneren G. : Lowe oculocerebrorenal syndrome : DNA-based linkage of the gene to Xq24-q26, using tightly linked flanking markers and the correlation to lens examination in carrier diagnosis, *Am J Hum Genet* 44 : 241-247, 1989.