

간질 발작으로 내원하여 진단된 Gitelman 증후군 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 신장질환연구소, 서울대학교 의과대학 소아과학교실[†],
Seoul Clinical Genomics Inc.*

박지민 · 김정태 · 신재일 · 김흥동 · 김태영* · 정해일* · † · 이재승

= Abstract =

A Case of Gitelman Syndrome Presented with Epileptic Seizure

Jee Min Park, M.D., Jeong Tae Kim, M.D., Jae Il Shin, M.D., Heung Dong Kim, M.D.
Tae Young Kim*, Hae Il Cheong, M.D.*[†] and Jae Seung Lee, M.D.

*Department of Pediatrics, The Institute of Kidney Disease,
Yonsei University College of Medicine, Department of Pediatrics[†],
Seoul National University College of Medicine, Seoul Clinical Genomics Inc.*, Seoul, Korea*

Both Gitelman syndrome and Bartter syndrome are autosomal recessively inherited renal tubular disorders characterized by hypokalemic metabolic alkalosis, salt wasting and normal to low blood pressure. Gitelman syndrome is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (NCCT) and distinguished from Bartter syndrome, which is associated with mutations of several genes, by the presence of hypomagnesemia and hypocalciuria. In most of the patients with Gitelman syndrome, the disease manifests with transient episodes of muscular weakness and tetany in the adult period, but, often, is asymptomatic. We report here an 11 years-old female with Gitelman syndrome who presented with aggravation of epileptic seizure. The diagnostic work-up showed typical clinical features of metabolic alkalosis, hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalciuria. We also identified a heterozygote mutation(⁶⁴²CGC(Arg)>TGC(Cys)) and an abnormal splicing in the *SLC12A3* gene encoding NCCT. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2004;8:68-73**)

Key Words : Gitelman syndrome, Epileptic seizure, *SLC12A3* gene, Thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter(NCCT), Mutation

서 론

Gitelman 증후군과 Bartter 증후군은 모두 혈중 레닌과 알도스테론의 상승을 동반하는 저칼륨혈증성 대사성 알칼리혈증을 주증상으로 하는 질환이다. Bartter 증후군과 비교하여 Gitelman 증후군은 좀 더 연장아 혹은 성인에서 주로 발견되

며, 저칼륨혈증성 대사성 알칼리혈증 외에도 저마그네슘혈증, 고마그네슘뇨증, 저칼슘뇨증이 특징적이다. 이 질환은 1966년 Gitelman 등[1]이 처음 기술하였으며, 최근 이 질환이 *SLC12A3* 유전자 이상에 기인함이 알려졌다[2]. 한편 Bartter 증후군의 원인으로는 NKCC2(luminal Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter), ROMK(luminal K⁺ channel), CLCNKB(basolateral Cl⁻ channel) 등 여러 종류 유전자 돌연변이가 알려져 있다[3-6]. Bartter 증후군은 소아나 영아기에 심한 성장장애(failure to thrive)를 일으킬 수 있지만, Gitelman 증후군은 연장아나 성인에서 관찰되며,

접수 : 2004년 3월 6일, 승인 : 2004년 4월 14일
책임저자 : 이재승, 서울특별시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)361-5517 Fax : 02)393-9118
E-mail : jsyonse@yumc.yonsei.ac.kr

임상증상은 대개 경미하며 무증상인 경우도 있다. 저자들은 간질 발작으로 내원하여 여러 생화학적 검사 및 유전자 검사에서 Gitelman 증후군으로 확진된 11세 여아를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 이 ○○, 11세, 여자

주 소 : 좌측 안면 경련

현병력 : 환아는 7세 이후 좌측 안면이 쭈뼛거리는 증세가 1달에 1번 정도의 빈도로 있었으나 별다른 치료를 받지 않고 지내왔다. 입원 3개월 전 상기도 감염으로 1주일 치료받은 뒤, 왼쪽 안면 경련이 악화되고 전신성 강직-간대(generalized tonic clonic) 발작이 동반되어 인근 병원에서 치료받았으나 호전이 없어 신촌 세브란스 병원 신경과 외래로 의뢰되었다. 외래에서 뇌파검사와 뇌 MRI 시행 후 lamictal과 valproate를 투약하였지만 경련이 하루에 20-30회로 증가되어 입원하였다.

과거력 : 환아는 어릴 때부터 짠 음식을 좋아하였고(salt craving), 5세 이후로 야뇨증(nocturnal enuresis)이 있었으며 최근 2-3개월 전부터 그 빈도가 증가하였다. 근육통, 근 약화(muscle weakness), 및 쉽게 피로를 느끼는 증상 등은 없었다.

가족력 : 특이 사항 없음.

진찰 소견 : 환아의 혈압은 120/70 mmHg(90 백분위수), 맥박수 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.3°C, 체중 44 kg(75-90 백분위수), 키 150 cm(75-90 백분위수)이었다. 의식은 명료하였으며 외견상 병색소견은 보이지 않았고, 두경부, 흉부, 복부 및 사지의 진찰 소견은 정상이었다. 경련은 왼쪽 얼굴을 쭈뼛거리는 양상이었으며, 하루에 20-30회까지 발생하였다. 이러한 경련은 눈 밑에서 이상한 느낌이 올라오는 전조증상(aura)을 동반하였다. 그밖에 수족경련(carpopedal spasm),

Trousseau 증상, Chvostek 증상 등은 나타나지 않았다.

검사 소견 : 일반혈액검사에서 백혈구 10,310/mm³, 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판 317,000/mm³이었다. 혈청 전해질 검사는 Na⁺ 136 mmol/L, K⁺ 2.8 mmol/L, Cl⁻ 102 mmol/L, total CO₂ 22 mmol/L으로 저칼륨혈증이 관찰되었다. 일반화학검사에서 Ca/P 9.7/4.4 mg/dL, ionized Ca⁺⁺ 4.74 mg/dL(normal range: 4.5-5.2 mg/dL), BUN/Cr 14/0.7 mg/dL, 요산 5.2 mg/dL, 총단백/알부민 7.0/4.3 g/dL, GOT/GPT 18/11 IU/L였다. Ionized Mg⁺⁺은 0.92 mg/dL(normal range: 1.09-1.46 mg/dL)로 감소되어 있었다. 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.505, PaCO₂ 34.4 mmHg, PaO₂ 117.4 mmHg, HCO₃⁻ 27.4 mmol/L, BE 4.1 mmol/L, O₂ saturation 99%로 대사성 알칼리혈증의 소견을 보였으며, 혈중 anion gap은 7 mmol/L이었다.

요검사에서서는 비중 1.010, pH 7.5, 단백 음성, 적혈구 음성이었다. 24시간 뇨 중 Ca은 3.5 mg(0.07 mg/kg/day), Mg은 5.16 mEq/L(normal range: 1.47-1.87 mEq/L), 사구체 여과율은 84.8 ml/min/1.73 m²이었다. 1회뇨 중 칼슘(mg/dL)/크레아티닌(mg/dL) 비는 0.01로 저하되어 있었으며, 요중 Cl 농도는 383.76 mmol/day(213.6 mmol×1.78 L)였다. 혈청 renin 활성도는 37 ng/mL/hr 이상, aldosterone은 215.6 pg/mL로 상승되어 있었다. 혈중 ACTH, cortisol, free T4, T3, TSH는 모두 정상 범위였다. 뇌파 검사에서는 우측 측두엽에 간헐적인 diffuse rhythmic delta 서파를 보였다.

유전자 검사 소견 : 환자의 말초혈액 유핵세포에서 RNA를 추출한 후, 역전사-중합효소 연쇄 반응법을 이용하여 *SLC12A3* 유전자 mRNA 전장을 4개의 서로 이어지는 절편으로 증폭하고, 각각의 절편에 대한 염기서열분석을 시행하였다. 그 결과 exon 15, 16에 걸쳐 있는 ⁶⁴²Arg (CGC)>Cys(TGC)의 이중접합체성 변이(hete-

박지민 외 6인 : 간질 발작으로 내원하여 진단된 Gitelman 증후군 1례

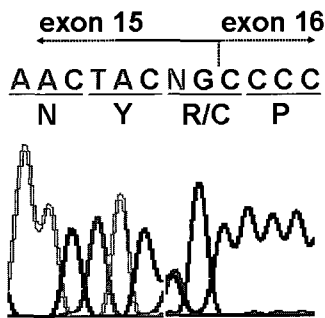


Fig. 1. The partial *SLC12A3* cDNA sequences showing a heterozygous ⁶⁴²CGC(Arg)>TGC(Cys) mutation.

rozygous mutation, Fig. 1)와 intron 1 내 133-bp의 절편(IVS 1 -266--133)이 exon 1과 2 사이에 삽입되는 동종접합체성 splicing 이상(가성 엑손, pseudoexon)이 발견되었고, 추가로 exon 2의 ¹²²Ala(GCA)>Ala(GCG) 및 exon 7의 ³¹⁵Lys(AAA)>Lys(AAG) 등 두 종류의 동종접합체성 다형성(homozygous polymorphism)도 확인되었다.

방사선 소견 : 흉부 X-선, 신 초음파, DMSA 신 scan 및 뇌 MRI 등은 모두 정상하였고, 뇌 SPECT에서 좌측 전두엽과 두정엽의 관류저하 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 환아는 경련 조절을 위해 신경과에 입원하였다가 우연히 발견된 지속적 저칼륨혈증(2.4-3.0 mEq/L) 때문에 소아 신장과로 의뢰되었다. 구토, 이뇨제 사용 등의 병력은 없었으며, 검사 결과 고레닌혈증, 고알도스테론혈증, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증, 저마그네슘혈증, 고마그네슘뇨증, 고염소뇨증, 저칼슘뇨증 등의 소견이 확인되어 제10병일에 임상적으로 Gitelman 증후군으로 진단하였다. 제11병일부터 경구 포타시움과 마그네슘을 투약하기 시작하였으며, 또한 spinololactone을 병용하여 전해질의 소실을 막아보고자 하였으나, 야뇨증의 악화로 환아 및 보호자가 spinololactone의 투약을 거부하였다. 2004년 1월 마지막 소아 신장과 외래 추적 검사에서 시행한 전해질 검사는 Na⁺ 144 mmol/L,

K⁺ 3.2 mmol/L, Cl⁻ 104 mmol/L, ionized Ca⁺⁺ 4.86 mg/dL(normal range: 4.5-5.2 mg/dL), ionized Mg⁺⁺ 0.81 mg/dL(normal range: 1.09-1.46 mg/dL)였다. 현재 환아는 경구 마그네슘과 포타시움을 복용하고 있으며, 경련에 대해서는 topamax, sabril, ribotril 등을 복용하며 경련이 조절된 상태로 소아 신경과 외래에서 추적 관찰하고 있다.

고 찰

유전성의 저칼륨혈증성 저마그네슘혈증(hypokalemia-hypomagnesemia)은 1966년에 Gitelman, Graham, Welt 등[1]에 의하여 처음 기술되었다. Gitelman 증후군은 문헌에서 보고되는 것처럼 드물지는 않은데 그 이유는 Bartter 증후군과 종종 혼동되기 때문이다. Bettenelli 등[7]은 Bartter 증후군으로 오인되었던 일차성 세뇨관성 저칼륨혈증성 대사성 알칼리혈증(primary renal tubular hypokalemic metabolic alkalosis) 소아 환자 34명을 다시 검토한 결과 이 중 16명은 Gitelman 증후군으로 다시 진단되었다고 하였다. Gitelman 증후군은 대개 염분 소실성 세뇨관 질환(salt-losing tubular disorder) 중에서 양호한 변형(varient)으로 알려져 있고, 무증상인 경우도 많다고 하지만 최근 Cruz 등[8]이 성인 Gitelman 증후군 환자 50명을 조사한 결과, 증상이 없었던 환자는 아무도 없었고, 호발증상은 salt craving, 야뇨증, 감각이상(paresthesia) 등의 순이었다.

1996년에 Simon 등[2]이 Gitelman 증후군 환자에서 *SLC12A3* 유전자 내 돌연변이를 처음 발견한 이래로 현재까지 약 100 종류 이상의 돌연변이가 보고되어 있다[9-14]. *SLC12A3* 유전자는 Na⁺-Cl⁻ cotransporter를 엔코딩하는 유전자로서 임상에서 흔히 사용하는 이뇨제인 chlorothiazide의 주요 목표 장소이기도 하다. *SLC12A3* 유전자는 일명 NCCT(Na⁺-Cl⁻ cotransporter),

thiazide-sensitive cotransporter(TSC)라고도 불리우며 16번 염색체의 장완에 위치하고 있다. 본 환자에서는 *SLC12A3* 유전자 내에서 이중접합체성 ⁶⁴²Arg(CGC)>Cys(TGC)와 동종접합체성 splicing 이상이 발견되었다. 이중 ⁶⁴²Arg(CGC)>Cys(TGC) 돌연변이는 이미 보고된 바 있는 돌연변이이고[19], intron 1의 pseudoexon은 보고되어 있지 않다. 한편 이 pseudoexon은 말초혈액 유핵세포내 mRNA에서 확인된 것으로 신장조직내에서도 이와 같은 돌연변이가 있는지는 확인하지 못하였다. 만일 이 pseudoexon이 신장조직에는 없다면 이 환자에서는 단일 heterozygous 돌연변이만 발견된 것으로 아마도 *SLC12A3* 유전자내 promoter 부위 혹은 다른 부위에 또 하나의 heterozygous 돌연변이가 존재할 가능성이 있다.

염분 소실성 세뇨관 질환(Salt losing tubular disorder)은 유전성(hereditary) 질환으로 신 염분소실(renal salt wasting), 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증, 혈중 레닌 및 알도스테론의 상승 등의 소견을 동반하는데 여기에는 classic Bartter 증후군, 고프로스타글란딘 E 증후군(hyperprostaglandin E syndrome), 그리고 Gitelman 증후군 등이 있다. 최근에 이들은 모두 마그네슘과 연관된 유전성 신질환으로 따로 분류하는 큰 진전이 있었다[15]. 마그네슘은 체내에서 4번째로, 세포 내에서는 두번째로 많은 양이온으로, 많은 효소의 cofactor로 작용하며 단백질 대사와 핵산 합성에도 중요한 역할을 하고 있다. 정상 체내의 마그네슘은 양은 총 24 g(1,000 mmol)으로, 주로 뼈, 근육, 연부조직에 분포하고 있다. 순환 마그네슘은 체내에 여러 가지 다른 형태로 존재하는데 여기에는 해리형(dissociated), 이온화형(ionized), 알부민 부착형(bound to albumin), 인 혹은 citrate 혼합형(complexed to phosphate or citrate) 등이 있을 수 있으나 가장 생물학적으로 활성화된 형은 이온화된 마그네슘이다. 마그네슘의 재흡수는 주로 헨리 고리의 굽은 오름 부분

(thick ascending limb of Henle's loop, TAL)에서 이루어지나 Gitelman 증후군의 병인은 원위 곱슬세관(distal convoluted tubule, DCT)의 마그네슘 재흡수의 장애에 있다고 생각된다.

NCCT는 DCT에 위치하고 있는 NaCl cotransporter로서 여과된 NaCl의 약 7%를 재흡수한다.

저칼슘뇨증의 원인은 여과된 NaCl의 DCT로 유입 감소가 hyperpolarization을 일으키고, 이것은 수동적 apical 칼슘 유입과 기저부의 Na⁺/Ca⁺⁺ exchange를 증가시키기 때문이라고 설명된다[15, 16].

Kurtz 등[17]은 임상적으로 Gitelman 증후군의 진단에 필요한 다섯 가지 기본적 소견을 제시하였는데, 첫째, 만성 신성 저칼륨혈증(chronic renal hypokalemia), 둘째, 만성 신성 저마그네슘혈증(chronic renal hypomagnesemia), 셋째, 혈압의 정상이거나 정상범위의 하한선, 넷째, 하루에 2.5 mmol/L 이하의 저칼슘뇨증, 다섯째, 이뇨제 사용의 병력이 없어야 한다 등이다. 그리고 추가로 소변의 Cl 농도가 100 mmol/L 이상일 때 Gitelman 증후군을 진단하는데 도움이 된다고 하였다. 본 환아는 위와 같은 5 가지 소견을 모두 만족하였고, 또한 요중 Cl 농도 역시 Gitelman 증후군을 진단하는데 무리가 없었다.

Peter 등[18]은 Gitelman 증후군 소아 환자들이 발열, 복통, 구토, 변비 등 비특이적인 증상을 주로 나타냈고, 과거력에서 확인되는 전반적인 근육통, 근약화 등의 소견은 테타니로 인한 것이라고 하였다. 또 의식변화나 간질 발작(epileptic seizure)은 없다고 하였다. 본 환아는 현재까지 테타니로 의심되는 소견은 없었고, 간질 발작이 있었는데 뇌파 검사에서 간질파가 보이며, 전조 증상이 나타나는 것으로 보아 이러한 증상은 Gitelman 증후군에 직접 기인했다기보다는 단순 부분 발작이 우연히 동반된 Gitelman 증후군으로 생각된다. 드물게 테타니가 마그네슘 저하로도 올 수 있으나, 현재 저마그네슘혈증은 지속되

지만 항경련제로 경련이 조절되고 있어 테타니로 인한 경련의 가능성은 배제할 수 있을 것으로 사료된다.

한 글 요 약

Gitelman 증후군과 Bartter 증후군은 모두 상염색체 열성으로 유전되는 신 세뇨관 질환으로 낮은 혈중 포타시움 농도, 대사성 알칼리혈증, 염분 소실, 정상 또는 낮은 혈압을 특징으로 한다. Gitelman 증후군은 thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter(NCCT)의 유전자 돌연변이로 발생하며, 저마그네슘혈증과 저칼슘뇨증이 있는 것으로 Bartter 증후군과 구별된다. 환자들은 대개 증상이 없으며, 일정 기간 동안 근 약화, 테타니 등을 보이지만, 대부분의 경우 성인이 되어서 진단된다. 저자들은 11세된 여아에서 간질 발작의 약화로 내원하였다가 우연히 발견된 Gitelman 증후군 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다. Gitelman 증후군의 진단은 대사성 알칼리혈증, 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘뇨증에 의해 근거하였다. 저자들은 또한 환자의 *SLC12A3* 유전자에서 이중접합체성 ⁶⁴²Arg(CGC)>Cys(TGC) 변이와 동중접합체성 가성엑손을 확인하였다.

참 고 문 헌

- 1) Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221-33.
- 2) Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12:24-30.
- 3) Simon DB, Bindra RS, Manfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type

- III. *Nat Genet* 1997;17:171-8.
- 4) Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH, Van Den Hauvel LP, Jeck N, Vargas-Poussou R, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB as a cause of classic Bartter's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 1449-59.
- 5) 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.
- 6) Zelkovic I, Szargel R, Hawash A, Labay V, Hatib I, Cohen N, et al. A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, cause of Gitelman and Bartter syndrome. *Kidney Int* 2003;63:24-32.
- 7) Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992;120:38-43.
- 8) Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, Lifton RP, Simon DB. Gitelman's syndrome revisited: An evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 2001;59: 710-7.
- 9) Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:249-60.
- 10) Hebert SC, Mount DB, Gamba G. Molecular physiology of cation-coupled Cl⁻ cotransport: the SLC12 family. *Pflugers Arch* 2004; 447:580-93.
- 11) Lemmink HH, van den Hauvell LPWJ, van Dijk HA, Merckx GFM, Smilde TJ, Taschner PEM, et al. Linkage of Gitelman syndrome to the human thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter gene identification of mutations in three Dutch families. *Pediatr Nephrol* 1996;10:403-7.
- 12) Mastroianni N, Bettinelli M, Bianchetti M, Colussi G, De fusco M, Sereni F. Novel molecular variants of the Na-Cl cotransporter gene are responsible for Gitelman

- syndrome. *Am J Hum Genet* 1996;59:1019-26.
- 13) Syren ML, Tedeschi S, Cesareo L, Bellantuono R, Colussi G, Piroccacio M, et al. Identification of fifteen novel mutations in the SLC12A3 gene encoding the Na-Cl Cotransporter in Italian patients with Gitelman syndrome. *Hum Mutat* 2002;20:78-82.
- 14) Takeuchi K, Kure S, Kato T, Taniyama Y, Takahashi N, Ikeda Y, et al. Association of a mutation in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter with a familial Gitelman's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4496-9.
- 15) Schlingmann KP, Konrad M, Seyberth HW. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:13-25.
- 16) Reilly RF, Ellison DH. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev* 2000;277-313.
- 17) Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int* 1998;54:1396-410.
- 18) Gross P. Gitelman syndrome: when will it turn into Gitelman disease? *Pediatr Nephrol* 2003;18:613-6.
- 19) Yahata K, Tanaka I, Kotani M, Mukoyama M, Ogawa Y, Goto M, et al. Identification of a novel R642C mutation in Na/Cl cotransporter with Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;34:845-53.