

Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy 2례

울산의대 서울중앙병원 소아과, 진단병리과*

박 진호 · 최 보화 · 이 소영 · 유 은실* · 박 영서

서 론

통풍(Gout)은 과노산혈증과 급성 염증성 관절염의 반복적 발생, 노산 결석, 신장질환 증상을 나타내는 질환으로 평균 45세에 발생하고 통풍성 신병증(Gouty Nephropathy)은 10년 정도의 반복적인 통풍의 발생 후 평균 55세에 발생된다.¹⁾ 소아에서는 purine 대사이상인 hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency나 phosphoribosylpyrophosphate synthetase superactivity 이상 이외에 통풍이 발생하는 경우는 거의 없으므로 대부분 통풍성 신병증이 나타나지 않는다. 그러나 최근 외국 문헌에 고요산혈증과 조기 신부전, 통풍을 갖는 예들이 보고되고 있으며 이를 Familial juvenile hyperuricemic nephropathy라 하며 전형적인 통풍성 신병증과 다른 질환으로 분류하고 있다.

Familial juvenile hyperuricemic nephropathy는 젊은 남녀에서 발생 비율이 같고, 청소년기에 통풍이 나타나고, 20~40대에 신부전을 나타내며, 신손상 정도에 비해 심한 과노산혈증이 있고, 신장에서 노산의 저배출을 특징으로 하는 드문 질환이다. 상염색체 우성으로 유전되지만, 발병 기전과 유전학적 결합에 대해 아직 확실히 밝혀지지 않았다. 저자들은 3남매중 2명에서 고요산혈증과 신장에서 노산의 배출 저하, 신장에 노산의 침착, 신부전을 보인 Familial juvenile hyperuricemic nephropathy를 경험하였기에 국내에서는 최초로 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1.

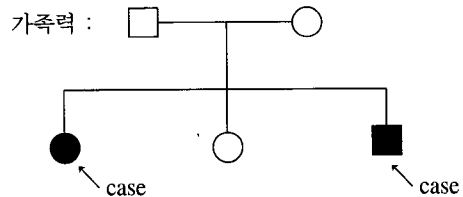
환 아 : 이 ○ 명, 13년 6개월, 여아.

주 소 : 양측 엄지 발가락의 통풍 결절

현병력 : 내원 2년 8개월전부터 발생한 우측 엄지 발가락의 통풍 결절을 주소로 타병원 정형외과에 입원하여 검사하던 중 신장이 좋지 못하여 수술할 수 없다

는 이야기를 들었으며 이후 특별한 치료 없이 지내다가 내원 1년 4개월전 부터 좌측 엄지 발가락에도 통풍 결절이 생겨 타병원 소아과에 입원하여 시행한 검사상 만성 신부전이라고 진단받고 신생검 하려 하였으나 환아 거부하여 시행하지 못하고 귀가 하였다. 이후 통풍에 대한 치료로 고기를 섭취하지 않고 한약을 장기간 복용하였으며 통증이 있을 때 간헐적으로 Allopurinol을 개인병원에서 처방받아 사용하다 자세한 검사와 진단을 위하여 본원에 입원하였다.

과거력 : 출생체중은 3.3 kg으로 정상만삭분만 하였으며 출생시에 다른 문제는 없었고 이후 발달은 정상적이었으며 학교에서도 성적은 중간 정도이며 초경은 12세에 시작되었고 특이소견은 없었다.



진찰 소견 : 체중은 37.8 kg(25-50 백분위수), 키는 151.4 cm(25-50 백분위수)였고 체온 36.5°C, 맥박수는 분당 120회, 호흡수는 분당 24회, 혈압은 140/90 mm-Hg였고 결막은 창백하였으나 전신상태는 비교적 양호하였다. 경부 임파절은 만져지지 않았고, 청진상 양폐음은 깨끗하고 심음은 정상이었다. 복부 촉진상 간비종대는 없었으며 만져지는 종괴는 없었다. 사지의 운동 제한은 없었고 관절의 종창이나 사지의 부종은 없었으나 양쪽 엄지발가락의 중족골에 통풍결절이 있었다(Fig. 1, 2). 신경학적 검사상 정상이었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 4.7 g/dl, 백혈구 3900/mm³, 혈소판 220,000/mm³이었고 MCV 92.3 fl, MCH 30.3 pg, MCHC 32.9 g/dl이었다. 망상 적혈구수는 0.12%였고 말초혈액 도말검사는 정상이었다. 혈청Fe 160 ug/dl, Ferritin 151 ng/ml, Vitamin B₁₂ 807 pg/ml, Folate 8.8 ng/ml, 혈청lead 0.7 ug/dl이었다. Coombs'



Fig. 1. This photograph shows the swelling of both firstmetatarsophalangeal joints in 13 year old girl. (case 1)

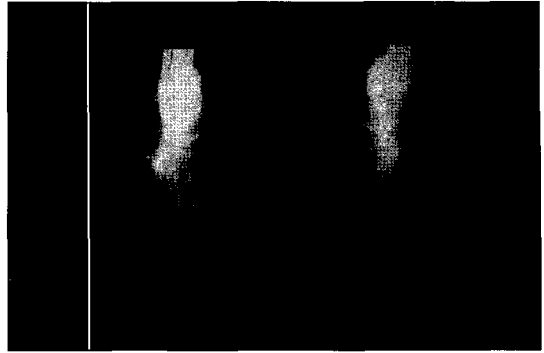


Fig. 2. Foot radiograph shows the marked soft tissue swelling with central erosion and narrowing of both first metatarsophalangeal joint spaces in 13 year old girl. (case 1)

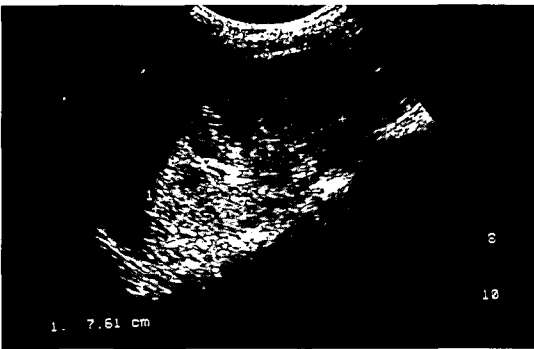


Fig. 3. Ultrasonography shows small kidney(7.61 cm) with homogeneous increased parenchymal echogenicity in 13 year old girl.(case 1)

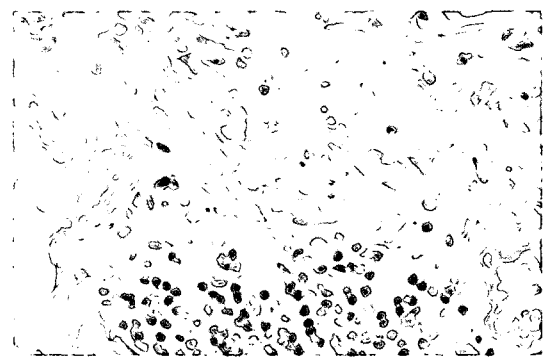


Fig. 4. The interstitium is infiltrated by lymphocytes and tubules are atrophic. (case 1)(PAS stain, x 100)

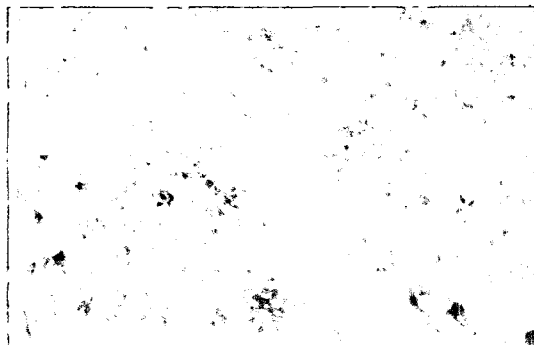


Fig. 5. Interstitial fibrosis is moderate and is associated with focal tubular atrophy.(case 1)(Masson-Trichrome stain, x 100)



Fig. 6. The glomerulus reveals reactive capillary wall wrinkling without cellular proliferation or mesangial widening.(case 1)(Hematoxylin-Eosin stain, x 100)

test(direct 및 indirect) 음성이었으며 골수검사도 정상소견이었다. 전해질은 Na 140 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 111 mEq/L였으며 일반화학 검사상 BUN 69 mg/dl, Cr 2.4 mg/dl, Uric acid 13.4 mg/dl로 증가되어 있었고 Ca 8.4 mg/dl, P 3.9 mg/dl, Cholesterol 132 mg/dl, Protein 7.1

g/dl, Albumin 4.1 g/dl, AST 15 IU/L, ALT 19 IU/L, T-bilirubin 0.3 mg/dl, Alkaline phosphatase 711 IU/L, Prothrombin time 85%/1.10 INR, Activated partial thromboplastin time 29.0 sec, 소변 검사는 정상이었 고, 24시간 소변검사상 크레아티닌 청소율은 24.3

ml/min/1.73m²였고 uric acid의 총배설량은 112 mg/day, FEuric acid(Filtered Excretion of uric acid)는 3.45%로 떨어져 있었다. HBsAg 양성, HBsAb 음성, FANA 음성, 혈청보체 C3 59.4 mg/dl, C4 24.5 mg/dl, CH50 28 Unit/ml로 정상이었으며, IgG 1550 mg/dl, IgA 126 mg/dl, IgM 129 mg/dl로 정상이었다. 흉부X-ray와 EKG도 정상이었다. 신장초음파상 양측 신장은 크기가 각각 오른쪽은 6.9 cm, 왼쪽은 8.5 cm로 작아져 있었으며 음영이 증가되어 있었다(Fig. 3). 신생검상 중증도 이상의 세뇨관 상피세포의 변성(Fig. 4), 국한성의 세뇨관의 위축, 간질성 섬유화(Fig. 5,6), 부분적인 간질성 염증세포의 침윤과 노산 결정의 침착이 보여 hyperuricemic nephropathy로 진단되었다(Fig. 7). 면역형광 검사상 신조직에 IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, Fibrinogen의 침착은 없었다.

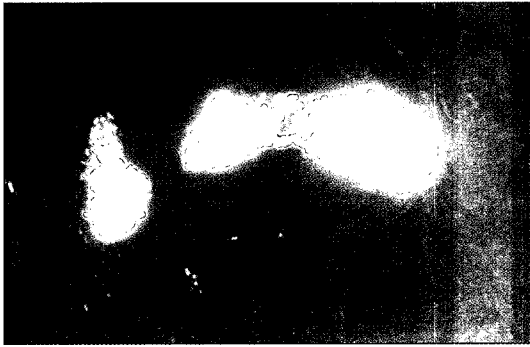


Fig. 7. Crystals of uric acid within renal tubules shown by polarizing microscopy. (case 1)

치료 및 경과 : Allopurinol 100 mg/day로 투여 시작하여 현재 Allopurinol 150 mg/dl로 투여하면서 요산은 조절되고 있으나 외래치료 1년 8개월에 BUN 216 mg/dl, Cr 10.8 mg/dl, Uric acid 7.1 mg/dl로 말기 신부전 진행보여 신이식 수술을 시행하였다.

증 례 2.

환 아 : 이 ○ 호, 3년 10개월, 남아.

주 소 : 고요산혈증

현병력 : 평소 감기에 자주 걸리고 코피가 자주 나곤 하였고, 큰누나(증례 1)가 고요산혈증 신병증에 의한 만성 신부전으로 본원 외래에서 치료받고 있어서 시행한 검사상 고요산 혈증 (11.8 mg/dl)이 있어 이에 대한 자세한 검사와 진단을 위하여 입원하였다.

과거력 : 출생체중은 3.2 kg으로 만삭 제왕절개 수술하여 출생하였고 출생시 다른 문제는 없었으나 이후 발달이 느려 2세때 걷기 시작하였다. 현재는 언어나

운동에 이상은 없는 상태이며 입원을 하거나 수술을 받은 과거력은 없었다.

가족력 : 증례 1 참조

진찰 소견 : 체중은 12.7 kg(<3 백분위수), 키는 97 cm(25 백분위수)였고 체온 36.5°C, 맥박수는 분당 90회, 호흡수는 분당 20회, 혈압은 94/51 mmHg였으며 공막은 희고 결막은 창백하였다. 경부 임파절은 만져지지 않았고, 청진상 양폐음은 깨끗하고 심음은 정상이었다. 복부 촉진상 간비종대는 없었으며 만져지는 종괴는 없었다. 사지의 운동 제한은 없었고 관절의 종창이나 사지의 부종은 없었다. 신경학적 검사상 정상이었다.

검사 소견 : 말초혈액 검사상 혈색소 8.0 g/dl, 백혈구 6100/mm³, 혈소판 237,000/mm³이었고 MCV 83.6 fl, MCH 27.9 pg, MCHC 33.3 g/dl이었다. 망상 적혈구수는 1.09%였고 말초혈액 도말검사는 정상이었다. 혈청Fe 52 ug/dl, Ferritin 27.5 ng/ml, Vitamin B₁₂ 1660 pg/ml, Folate 69 ng/ml로 정상이었고, 골수검사도 정상조건이었다. 전해질은 Na 141 mEq/L, K 4.9 mEq/L, Cl 116 mEq/L였으며 일반화학 검사상 BUN 43 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl였고, Uric acid 10.6 mg/dl로 증가되어 있었고 Ca

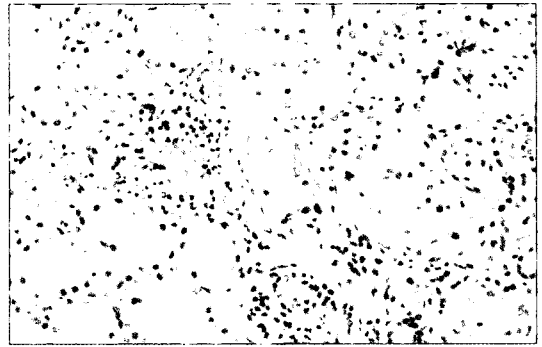


Fig. 8. Uric acid crystals within the degenerated cortical tubules and mild interstitial chronic inflammation. (case 2)

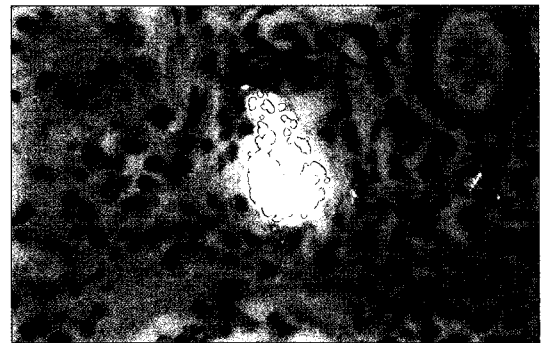


Fig. 9. Refractile crystals of uric acid examined by polarizing microscopy. (case 2)

9.3 mg/dl, P 4.2 mg/dl, Cholesterol 163 mg/dl, Protein 6.9 g/dl, Albumin 4.1 g/dl, AST 23 IU/L, ALT 11 IU/L, T-bilirubin 0.2 mg/dl, Alkaline phosphate 711 IU/L, Prothrombin time 112%/0.9 INR, Activated partial thromboplastin time 37.0 sec, 소변 검사는 정상이었다고, 24시간 소변검사상 크레아티닌 청소율은 46.7 ml/min/1.73m²였고, FEuric acid는 6%로 떨어져 있었다. 흉부X-ray와 EKG는 정상이었다. 신장초음파 검사는 정상이었다고, 신생검상 사구체의 경화성 변성, 세뇨관 상피 세포의 부분적 변성 및 국한성 세뇨관의 위축, 간질성 섬유화와 염증 세포의 침윤(Fig.8), 세뇨관 내부에 뇨산 결정의 침착을 보였다(Fig. 9).

치료 및 경과 : Allopurinol 75 mg/day로 투여 시작하였고 외래 치료 중이다.

고 찰

고요산혈증을 일으키는 요인은 선천성으로 hypoxanthine-guanine phospho-ribosyltransferase(HPR)나 adenine phosphoribosyl-transferase(APRT) 등의 purine salvage enzyme 이상이나 골수성 또는 림파구성 질환, 음식에서 purine 섭취등으로 요산의 생성이 증가된 경우와 선천성으로 요산 배설의 감소, 신부전, 약물, 혈류나 뇨량의 감소로 인한 요산 배출이 저하된 경우로 나누어 볼 수 있다²⁾.

일반적으로 고요산혈증과 신부전증과의 연관관계는 성인 통풍환자 17-25%에서 신부전증이 발생되나 신부전증이 있는 경우에는 고요산혈증에 의해 신부전이 오는 경우는 적으나^{3,4)}, 신부전이 있는 경우 고요산혈증은 흔히 오는데 이는 요산의 과형성보다는 요산의 저배출과 purine의 대사 산물 때문이라고 생각되고 있다⁵⁾.

신장에서 요산의 조절은 여과, 세뇨관에서 재흡수, 분비, 분비후 재흡수의 4단계로 구성되며⁶⁾, 여과된 양의 8~10%가 배설된다⁷⁾. 요산에 의한 신손상은 신간질이나 세뇨관, 신수질에 요산이 침착하여 세뇨관의 상피 세포를 손상시키거나, 세뇨관을 폐쇄시켜 생기는 것으로 알려져 있다.

소아에서도 Familial juvenile hyperuricemic nephropathy는 1965년 Duncan과 Dixon에 의해 처음 기술되었으나⁸⁾, 매우 드문 질환으로 현재까지 21개의 논문에서 43가계의 총 135명의 환자가 보고되었으며 이중 47명이 소아였고⁹⁾, 아직까지 국내 보고는 없었다. 본례는 남매에서 발생하였고 증례 1은 질환이 진행하여 고요산혈증, 신부전, 통풍의 증상을 보이며 전형적인

Familial juvenile hyperuricemic nephropathy의 소견을 보였고 증례 2는 초기 단계이므로 요산 증가와 경한 신부전을 보였다.

Familial juvenile hyperuricemic nephropathy의 특징은 첫째, 상염색체 우성 유전이고 둘째, 신부전이 나타나기 전 요산의 신배설 감소로 성별에 관계없이 젊은 가족 구성원에서 과요산혈증이나 통풍이 나타나고 셋째, 신부전이 진행되어 결국 말기 신부전 증세를 나타낸다^{9,10)}. 이 질환은 연속되는 세대에 나타날 수 있으며 보고된 135명 중 남자 78명, 여자 57명으로 남녀 발생 비율의 차이는 없었다. 소아기, 사춘기 또는 젊은 성인기에 통풍이 나타나며, 신부전은 대개 20~40대에 나타나며, 다른 가족 구성원에서 통풍이 발생될 때까지 가족성 신장염으로 오진되는 수가 많다¹¹⁾.

요산 배설의 감소 기전에 대해서는 아직 논란의 여부가 많으나, 4가지로 요약하면 다음과 같다. 첫째, 신혈관 저항의 증가로 신혈류가 감소되어 요산 배설이 감소한다^{12,13)}. 둘째, 신장의 요산 배출을 증가시키는 pyrazinamide, probenecid test를 보면 이환자들에서는 특히 세뇨관에서의 분비가 감소되어 있음을 보여준다^{14,15)}. 셋째로는 근위세뇨관의 기저막에서 요산과 음이온의 교환이 일어나는데, 이 음이온 교환체에 이상이 있는 모델이 제시되고 있으며^{2,13)}, 마지막으로 순환하는 lead나 pyrazinoate analogue 등의 해로운 물질의 영향으로 고려되고 있다¹⁶⁾.

신조직 소견은 비특이적인 간질성 병변으로 간질의 섬유화, 세뇨관의 위축, 염증 세포의 침윤, 사구체의 경화성 변성과 기저막의 변성을 보이고, 요산 결정은 간혹 보일 수 있으나 흔한 것은 아니며 본 2례 모두에서는 요산 결정을 보였다.¹⁵⁾

통풍이나 신부전의 임상증상외에 이차적인 고혈압이 발생하여 고혈압의 치료가 안된 경우 신부전으로의 진행이 빨랐으며, 보고된 135례중 78례에서 고혈압이 발생하였고, 이 중 40명은 말기 신부전으로 진행되었다²⁾. 그 외 당뇨나 고지질혈증, 말초성 신경병증 등을 보인 경우들이 보고되고 있다. 본례에서는 고혈압은 없었으나 말기 신부전증이 진행하였으며 신장이식을 시행하였다.

현재 치료로 Allopurinol을 투여하여 신손상의 진행정도를 늦출 수 있다고 보고되었으나^{7,18)} 효과적인 치료를 결정하는 두 가지 요인은 진단 당시의 신손상 정도와 고혈압의 동반 여부 그리고 이에 대한 적절한 조절이다. 말기 신부전에는 신장이식 수술을 시행하는데 현재까지 시행한 7례에서 2례는 호흡기 감염으로 사망하였고, 2례는 감염 증상으로 인하여 면역억제제의

감량에 의한 이식거부로 사망하였다. 하지만 2례에서 10년 이상 과뇨산혈증이나 통풍이 발생하지 않아 완치로서의 가능성이 있으나 사례가 적어 더 많은 연구가 필요하다고 사료된다^{2,13)}.

Familial juvenile hyperuricemic nephropathy 는 아직 덜 밝혀진 purine-related disorder로 더 많은 연구가 뒤따라야 될 것이며 이 환자들의 자세한 가족력 조사와 가족 구성원 전부에 대한 생화학적 검사를 통하여 조기 진단과 조기치료를 시행하고 유전자적 결함을 밝혀내어 증상 발생전 치료와 산전 진단에 이용되도록 노력해야 할 것이다.

결 론

Familial juvenile hyperuricemic nephropathy는 신손상 정도에 비하여 심한 과뇨산혈증이 있고 신장에서의 뇨산의 저배출을 특징으로 하며 통풍의 증상이 청소년기에 나타나는 매우 드문 질환으로 상염색체 우성으로 유전되지만, 발병 기전과 유전학적 결함에 대해 아직 확실히 밝혀지지 않았다. 저자들은 3남매중 2명에서 고요산혈증과 신장에서 뇨산의 배출 저하, 신장에 뇨산의 침착, 신부전을 보인 Familial juvenile hyperuricemic nephropathy를 경험하였기에 국내에서는 최초로 보고하는 바이다.

참고 문헌

- 1) Schrier RW, Gottschalk CW : Diseases of the Kidney, Vol III, 15th ed.; Boston/Toronto/London, Little Brown and Company, 1993, p2248-2264
- 2) Cameron JS, Moro F, Simmonds HA : Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatric Nephrology* 7:105-118, 1993
- 3) Fessel WJ : Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 67:74-82, 1979
- 4) Yarom A, Rennebohm RM, Strrife F, Levinson JE : Juvenile gouty arthritis. Two cases associated with mild renal insufficiency. *American Journal of Diseases of Children* 138:955-7, 1984
- 5) Reiter L, Brown MA, Edmonds J : Familial hyperuricemic nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases* 25:235-41, 1995
- 6) Dykmam D, Simon EE, Avioli LV : Hyperuricemia and uric acid nephropathy. *Arch Intern Med* 147:1341-1345, 1987
- 7) Cameron JS, Simmonds HA : Uric acid gout and the kidney. *J Clin Pathol* 34:1245-1254, 1981
- 8) Duncan H, Dixon AS : Gout, familial hyperuricaemia, and renal disease. *Quarterly J of Med* 29:127-135, 1960
- 9) Saeki A, Hosoya T, Okabe H, Saji M, Tabe A, Ichida K, Itoh K, Joh K, Sakai O : Newly discovered familial juvenile gouty nephropathy in a Japanese family. *Nephron* 70:359-366, 1995
- 10) Foreman JW, Yudkoff M : Familial hyperuricemia and renal insufficiency. *Child Nephrology & Urology* 10:115-118, 1990
- 11) Moro F, Ogg CS, Simmonds HA, Cameron JS, Chantler C, McBride MB, Duley JA, Davies PM : Familial juvenile gouty nephropathy with renal urate hypoexcretion preceding renal disease. *Clinical Nephrology* 35:263-269, 1991
- 12) Mateos FA, Puig JG : Renal hemodynamic in familial nephropathy associated with hyperuricemia (FNAH); In Sahota A, Taylor M(Eds) : Purine and Pyrimidine Metabolism in Man VIII, Plenum Press, New York, 1995, p31-34
- 13) Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. : What is the pathogenesis of familial gouty nephropathy? *Advances in Experimental Medicine & Biology* 309A:185-189, 1991
- 14) Hisatome I, Kosaka H, Ohtahara K, Tsuboi M, Manabe I : Renal handling of urate in a patient with familial juvenile gouty nephropathy. *Internal Medicine* 35:564-568, 1996
- 15) Beck LH : Requiem for gouty nephropathy. *Kidney International* 30:280-287, 1986
- 16) Pascual E : Hyperuricemia and gout. *Current Opinion in Rheumatology* 6:454-458, 1994
- 17) Calabrese G, Simmonds HA, Cameron JS, Davies PM : Precocious familial gout with reduced fractional urate clearance and normal purine enzymes. *Quarterly J of Medicine* 75:441-450, 1990
- 18) Moro F, Simmonds HA, Cameron JS, Ogg CS, Williams GD, McBride MB, Davis PM : Does allopurinol affect the progression of familial juvenile gouty nephropathy? *Advanced in Experimental Medicine & Biology* 309A:199-202, 1991

=Abstract=

Two cases of Familial Juvenile Hyperuricemic Nephropathy

Jin-Ho Park, Bo-Hwa Choi, So-Young Lee, Eun-Sil Yoo*, Young-Seo Park.

Department of Pediatrics, Diagnostic Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan,
College of Medicine, Seoul, Korea*

Familial juvenile hyperuricemic nephropathy is an autosomal dominant disease characterized by progressive renal disease and hyperuricemia or gout, affecting young people of either sex equally. There are two biochemical markers of this disorder. The first is hyperuricemia disproportionate to the degree of renal dysfunction; the second is a grossly reduced clearance of uric acid relative to creatinine, disproportionate to age, sex and degree of renal failure.

We experienced 2 family members with hyperuricemia. One family member, a 13-year-old girl who had suffered from tophaceous gout and chronic renal failure. Her younger brother also had hyperuricemia and moderately reduced renal function. Their urinary excretion fractions of uric acid ($FE_{\text{uric acid}}$) were reduced and renal biopsy specimens showed interstitial fibrosis with tubular atrophy and interstitial urate crystal deposition.

We have treated these two patients with allopurinol but we have done renal transplantation because she progressed to end stage renal disease at 16 year old age.

Key Words : Familial juvenile hyperuricemic nephropathy