

일차성 Fanconi 증후군 1례

경희대학교 의과대학 소아과학교실

강 현호 · 차 성호 · 조 병수

서 론

Fanconi 증후군은 근위세뇨관의 전반적인 기능장애로 인해 아미노산, 당, 인산, 및 중탄산염 등의 과다한 소실^{1,2)}로 특징지어지고 결과적으로 구루병 및 골연하증을 보일수 있는 신장 질환을 말하며, 1931년 Fanconi³⁾에 의하여 처음 발표된 이래로 전세계적으로 드물게 보고되고 있다.

저자들은 저신장증, 외반술, 뇨당을 주소로 내원한 10세의 남아에서 일차성 Fanconi 증후군으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 홍 00, 10세, 남아.

주 소 : 저신장증, 외반술, 뇨당.

과거력 : 임신주수 40주, 출생체중 3500g으로 정상 분만을 하였으며 7세 때 좌측 경골골절로 석고고정한 것외엔 특이소견 없음.

가족력 : 특이사항없음.

현병력 : 7세 때 좌측 경골골절로 석고고정한 과거력이 있으며 키가 작은 것외에 특이소견없던 남아로 당시 부모가 외반술이 있는 것을 발견했으나 개인 의원에서 관찰만 하다가 외반술이 더 심해지는 양상을 보여 본원 정형외과외래로 전원되었다.

당시 개인의원에서 검사한 방사선소견상 경골 원위부 골단의 요면(cupping) 및 fraying, double sclerotic line이 보였으며 골단이형성증(epiphyseal dysplasia) 의심하에 검사한 결과 혈청 Ca⁺⁺ 9.0 mg/dL, P 2.9 mg/dL, ALP 593 U/L ; 일반요검사 protein > 300 mg/dL, glucose > 1.0 g/dL 이고, 이학적검사상 외반술 우측 16도/좌측 18도이였으며, 구루병 의심하에 시행한 신장초음파검사상 경도의 비종대를 동반한 신실질질환을 보여 신성 구루병(renal rickets) 의심하에 소아과로 전과되었다.

환아는 6개월전 개인의원에서 당뇨병로 인해 계속 시행한 생화학적 검사와 소변검사에서 뇨당외엔 특이

소견 없어 다른 검사는 행하지 않은 상태이고 다음 및 당뇨 소견이 있었다.

이학적 소견 : 입원 당시 맥박수 100/min, 호흡수 20/min, 체온 섭씨 36.6도, 혈압 120/70 mmHg이었고 키 122 cm(<3 percentile), 체중 25Kg(10-25 percentile)이였으며 전반적으로 건강하게 보이고 의식은 명료하였다. 림프절 비대는 없었으며 심음과 폐음은 정상이었으며 간 및 비장의 증대소견은 없었다. 신경학적 검사, 지능검사는 정상이었고 외반술 우측 16도/좌측 18도외엔 특이소견없었다.

검사소견 : 입원당시 말초혈액 검사상 혈색소는 14.7 g/dl, 백혈구수 5,700/mm³, 혈소판수 308,000/mm³ 이었다. 생화학검사상 Na-K-Cl 142-3.2-109 mmol/L, uric acid 1.9 mg/dL, ALP 585 U/L, AST/AST 26/18 U/L, protein/albumin 7.5/4.7 g/dL, BUN/Cr 18/0.7 mg/dL, Ca/P 9.8/2.6 mg/dL, Glucose 96 mg/dL, ammonia 64 mg/dl, cholesterol 142 mg/dL, GGT 11 U/L 이었다. 뇨 검사에서는 RBC 0-1/HPF, WBC 0-1/HPF, protein 30 mg/dl, keton (-), glucose 0.5 g/dl, 비중 1.020, pH 7.0이였다. 동맥혈가스검사에서는 pH 7.29, pCO₂ 42.3 mmHg, pO₂ 34.5 mmHg, HCO₃ 20.6 mEq/L, BE -5.5 mEq/L 이었다.

24시간 뇨에서 CCr 60.17 mL/min/1.73m², protein 14mg/m²/hr, Ca 6.81 mg/kg, P 324 mg이였고, TRP 62.30%(정상, 90%), TmPi/GFR 1.62mg/dL(정상, 4.0-5.9, age of 6-14yr), anion gap 13mEq/L (정상 10-12 mEq/L), PTH 8.3pg/mL(정상 <13-54), calcitriol; 25.9 pg/mL(정상 15.9-55.6)이였으며 amino acid analysis 결과 alanine, arginine, asparagine, aspartic acid, citrulline, cystathionine, cystine, glutamine, lysine, ornithine, serine, tyrosine, valine 등 generalized aminoaciduria 소견을 보였다.

Oral GTT는 정상적인 반응을 보였으며 bone densitometry상 osteoporosis소견을 보였다. 치과 자문 의뢰 결과 특이한 소견은 없었다.

치료 및 경과 : 인산 70-100 mg/kg/day 및

calcitriol (1,25-(OH)2D3)을 50-65 ng/Kg/day로 투여중이며 현재 성장호르몬^{4),5)}을 1 IU/Kg/week로 1년간 투여 계획하에 매일 피하주사하며 외래 추적 관찰중이다.

고 찰

Fanconi 증후군은 근위세뇨관의 전반적인 기능장애로 인해 아미노산, 당, 인산, 및 중탄산염 등의 과다한 소실로 특징지어지며 결과적으로 구루병 및 골연하증을 보일수 있는 신장질환을 말하며, 1931년 Fanconi³⁾에 의하여 처음 발표되었다. 그 후 1933년 Detoni⁶⁾에 의하여 성장 발육의 지연, 현저한 저인산혈증, 비타민 D 치료에 저항하는 구루병이 있음을 보고하였고 1936년 Fanconi³⁾가 nephrogenic dwarfism with hypophosphatemic rickets로 발표하였으며 다량의 유기산 배설이 있음을 알게되었다. 1943년 McCune⁷⁾에 의하여 이 유기산은 아미노산으로 밝혀졌다.

Fanconi 증후군은 사구체는 침범하지않는 내적 혹은 외적 상해(insult)에 대한 근위세뇨관의 반응으로 전반적인 세뇨관의 기능장애로 이르는 질병으로 생각되어진다.

원인은 명확하지 않으나 상염색체 열성유전, 상염색체 우성유전⁸⁾, 타이로신혈증, 가족성신증후군, 갈락토우스혈증⁹⁾, 시스틴 축적증⁹⁾, Lowe 증후군¹⁰⁾, fructose intolerance, gentamicin, maleic acid, azathioprine, 저감마글로블린혈증, 아밀로이드증, 신장이식, Wilsons disease, 기한이 지난 tetracycline¹¹⁾, lysol, nitrobenzene, salicylate¹²⁾, methyl-3-chrome, cadmium, uranium, mercury¹³⁾, multiple myeloma¹⁴⁾, 간경화증¹⁵⁾, 신세뇨관간 질성신장염¹⁶⁾등이 Fanconi 증후군을 유발할 수있다. 신생아에서 mitochondrial respiratory chain의 complex III의 생화학적 결함¹⁷⁾으로 인해 Fanconi 증후군을 일으킬 수 있고, 근생검을 통해 확진할 수 있다.

일차성 Fanconi 증후군의 병인은 정확히 알려져 있지는 않지만, 다음과 같은 기전으로 생각된다. 첫째로 세포내 에너지의 생산 및 운반의 장애¹⁸⁾, 둘째로 세포막을 이루는 구성물질의 선천적인 결함으로 근위세뇨관의 세포막(brush border)의 결손^{2),19)}을 들 수있다. 이 두 기전으로 아미노산, 중탄산염, 당, 인산 등의 재흡수에 장애가 생기게 된다. 정상적으로 여과된 아미노산의 98% 이상은 근위세뇨관에서 재흡수되고 1-6 mg/kg/day만 배설된다. 아미노산 재흡수는 근위세뇨관 세포의 세포막에 있는 운반체에 의하여 능동운반되고 Na와 함께 이동하게 된다. 이에 에너지가

관여하는데 에너지 생산에 장애가 생기므로 아미노산의 노배설이 증가하게 된다^{19), 20)}.

포도당은 근위세뇨관에서 거의 모두 흡수되며 세포막에서 Na와 결합되어 능동적으로 유입되지만 basolateral membrane에서는 Na 의존성, 촉진적 확산에 의해 이동되는데 이에 장애를 보여 당뇨를 보인다²⁰⁾.

인산염은 근위세뇨관에서 70-80%가 흡수되는데 세포막에서 Na와 더불어 능동적으로 흡수되고 basolateral membrane에서는 전압화학적경사에 의해 수동적으로 이동한다. 이에 장애를 보이면 저인산혈증을 보이게된다^{2),20)}. 또한 25-OH Vitamin D에서 1,25-(OH)₂ Vitamin D로의 장애를 보이기 때문에 저인산혈증이 나타나기도 하고 세뇨관 인산재흡수율(tubular reabsorption of phosphate, TPR)가 감소된다²⁰⁾.

정상적으로 중탄산염은 근위세뇨관에서 대부분 재흡수되는데 이 것의 장애로 산혈증을 보이고 원위세뇨관으로의 나트륨이동이 많아져 칼륨과의 교환이 증가되어 저칼륨혈증을 보일수 있다.

노산은 근위세뇨관에서 주로 나트륨, 물과 함께 수동적으로 재흡수되는데 이에 장애를 보여 노산뇨가 증가하고 단백뇨는 단백질을 재흡수하지 못하거나 세뇨관세포에서 분비하기 때문에 생긴다. 또한 용질의 노배설이 증가하여 삼투적노뇨에 의해 다뇨가 생기고 이것이 심해지면 탈수까지 생길수 있다^{2),19)}.

이와 같이 Fanconi 증후군은 아미노산뇨, 당뇨, 신세뇨관산증(Type 2), 저인산염혈증, 노산뇨, 단백질뇨, 나트륨과 칼륨의 소실, 다뇨 등을 보여 성장장애, 저혈당, 골질환, 전신쇠약, 탈수, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증을 초래하게 된다¹⁹⁾.

증상으로는 일차성 Fanconi 증후군에서 구토, 탈수, 쇠약감, 설명되지않는 발열, 변비, 다음과 다뇨, 성장장애, 구루병으로 나타날수 있다.

치료는 첫째로 산혈증을 교정하기위해 Shohl solution(sodium citrate), sodium bicarbonate tablets을 투여하고 둘째로 성장을 촉진시키고 구루병과 골연하증을 치료하기위해 oral phosphate supplements, vitamin D를 투여하며 전해질공급과 수액요법을 시행한다. 이차적인 Fanconi 증후군은 그 원인이 되는 질환을 치료하면된다.

결 론

저자들은 저신장증, 외반슬, 노당을 주소로 내원한 10세의 남아에서 일차성 Fanconi 증후군으로 진단된 1

례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

- 1) 이용운, 임인석, 김철하 : *Fanconi 증후군 1례. 소아과* 36:737-742, 1993
- 2) Roth KS, Foreman JW, Segal S: *The Fanconi syndrome and mechanism of tubular transport dysfunction. Kid Int* 20:706-716, 1981
- 3) Fanconi G: *Der fryhinfantile nephrotische glykosurische zwerchwuchs mithypophosphatamischer Rachitis. Jarb f. Kinderh* 147:299, 1936
- 4) Reusz GS, Miltenyi G, Stubnya G, Szabo A, Horvath C, Byrd DJ, Peter F, Tulassay T: *X-linked hypophosphatemia: effects of treatment with recombinant human growth hormone. Pediatr Nephrol* 11:573-577, 1997
- 5) Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Perri G: *Long-term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets: effects on growth, mineral metabolism, and bone density. J Pediatr* 127:395-402, 1995
- 6) De Toni G: *Remarks upon the relation between renal rickets and renal diabetes. Acta Paediat* 16:479, 1933
- 7) McCune DJ: *Intractable hypophosphatemic rickets with renal glucosuria and acidosis (The Fanconi syndrome). Am J Dis Child* 65:81-146, 1943
- 8) Vezolli G, Zerbi S, Baragetti I, Soldati L, Mora S, Dell' Antonio G, Bianchi G: *Nonacidotic proximal tubulopathy transmitted as autosomal dominant trait. Am J Kidney Dis* 1997;29:490-495
- 9) Rickett JW, Roth KS: *Cystinuria. NEJM* 315:1155-1157, 1986
- 10) Abbassi V, Lowe CU: *Oculocerebrorenal syndrome. Am J Dis Child* 115:145-156, 1968
- 11) Gross JM: *Fanconi syndrome (adult type) developing secondary to ingestion of outdated tetracycline. Ann Intern Med* 56:523-524, 1963
- 12) Andrews BR, Bruton OC, Knoblock EC: *Aminoaciduria in salicylate intoxication. Am J Med Sci* 242:411-414, 1961
- 13) Lee DBN, Drinkard JP, Rosen VJ, Gonick HC: *The adult Fanconi syndrome. Medicine(Baltimore)* 15:107-109, 1972
- 14) Costanza DJ: *Multiple myeloma with Fanconi syndrome. Am J Med* 34:125-127, 1963
- 15) Baber MD: *A case of congenital cirrhosis of liver with renal tubular defects akin to those in the Fanconi syndrome. Arch Dis Childhood* 31:335-337, 1956
- 16) Griswold WR, Krous HF, Reznik V, Lemire J, Wilson NW, Bastian J, Spiegelberg H: *The syndrome of autoimmune interstitial nephritis and membranous nephropathy. Pediatr Nephrol* 11:699-702, 1997
- 17) Morris AA, Taylor RW, Birch-Machin MA, Jackson MJ, Coulthard MG, Bindoff LA, Welch RJ, Howell N, Turnbull DM: *Neonatal Fanconi syndrome due to deficiency of complex III of the respiratory chain. Pediatr Nephrol* 9:407-411, 1995
- 18) Eiam-ong S, Spohn M, Kurtzman NA, Sabatini S: *Insight into the biochemical mechanism of maleic acid-induced Fanconi syndrome. Kidney Int* 48:1542-1548, 1995
- 19) Foreman JW, Segal S: *Pediatric Nephrology. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991, p547-565*
- 20) Rosenberg LE, Blair A, Segal S: *Transport of aminoacids by slice of rat kidney cortex. Biochem Biophys Acta* 54:479-488, 1961

= Abstract =

A Case of Primary Fanconi Syndrome

Hyeonho Kang, Seong-Ho Cha, and Byung-Soo Cho

Department of Pediatrics, Kyunghee University, College of Medicine, Seoul, Korea

Fanconi syndrome is a renal disorder characterized by a generalized dysfunction of the proximal tubule leading to excessive urinary losses of amino acids, glucose, phosphate, and bicarbonate. It is often associated with hypokalemia, hypophosphatemia, rickets, and osteomalacia.

We have experienced one case of primary Fanconi syndrome. The patient was a 10 year old boy and his chief complaints were short stature, glycosuria, and genu valgum. There were aminoaciduria, hypokalemia, glycosuria, decreased TRP, and hypophosphaturia. We report a case of primary Fanconi syndrome with brief review of the literature. (**J Korean Soc of Pediatr Nephrol 2:82-85, 1998**)

Key Words : Fanconi syndrome, Rickets