소아과 : 제 45 권 제 11 호 2002년

□증 례□

비후성 유문 협착증에 의한 가성 Bartter 증후군 1례

부산 왈레스 기념 침례병원 소아과

김윤희 · 이태호 · 김홍배

A Case of Pseudo-Bartter's Syndrome Due to Hypertrophic Pyloric Stenosis

Yoon Hee Kim, M.D., Tae Ho Lee, M.D. and Hong Bae Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Wallace Memorial Baptist Hospital, Pusan, Korea

We report a 3-month old boy admitted to our hospital with Bartter's syndrome like symptoms and laboratory findings, which were vomiting, failure to thrive, hypochloremic and hypokalemic metabolic alkalosis associated with hyperreninemia, hyperaldosteronism and normal blood pressure. However, the urine chloride level was low. Hypertrophic pyloric stenosis was diagnosed through abdominal ultrasonography. Fredet-Ramstedt operation was done after electrolyte correction. After surgery he made a good recovery and gained body weight. The electrolytes maintained within a normal limit without any potassium supplementations after surgery. Differential diagnosis from Bartter's syndrome was made on the basis of a decrease in urine chloride and the non-necessity for potassium supplementation after surgery. It is relatively rare for hypertrophic pyloric stenosis to induce pseudo-Bartter's syndrome. The importance of considering this diagnosis in such cases is discussed. **(J Korean Pediatr Soc 2002;45:1430-1434)**

Key Words : Pseudo-Bartter's syndrome, Hypertrophic pyloric stenosis

서 론

Bartter 증후군은 1962년 Bartter 등[1]에 의해 처음 보고되었으며 저칼륨혈증, 저염소성 대사성 알카리혈증, 고레닌혈증, 고알도스테론혈증, 정상 혈압 및 부종결여와 신병리 소견상 신사구체부근장치의 과증식을 특징으로 하는 질환이다. 이와 달리 가성 Bartter 증후군에서는 심각한 구토, 이뇨제[2] 또는 하제의 과용, 낭성 섬유증[3] 등으로 인한 저염소혈증이 원인이 되어 Bartter 증후군과 유사한 소견이 나타난다.

저자들은 본원 소아과에서 성장 지연, 만성 구토와 중등도 탈수증으로 입원한 3개월 남아에서 선천성 비후성 유문 협착증의 합병증으로 저칼륨혈증, 저염소성 대사성 알카리혈증, 고레닌혈증, 고알도스테론혈증, 정상 혈압 및 부종결여와 요중 클로라이드 농도의 감소 등을 동반하는 가성 Bartter 증후군 1례를 경험하였다. 이는 비후성 유문 협착증이라는 기질적 이상이 내분비학적 이상을 초래한 특이한 증례로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2002년 7월 11일, 승인 : 2002년 8월 22일

책임저자 : 김윤희, 부산 왈레스 기념 침례병원 소아과
Tel : 051)580-1308 Fax : 051)583-7114
E-mail : RASHOMON@lycos.co.kr

증 례

환 아 : 남○기, 만 3개월, 남아

주 소 : 성장 지연, 만성 구토, 중등도 탈수

기왕력 및 가족력 : 환아는 셋째 아이로 만삭으로 정상 분만 되었으며 모유를 수유하였고, 예방접종은

계획대로 시행하였다. 모친은 임신 중이나 주산기에 특별한 질환에 이환 되었거나 약물을 복용한 적이 없으며 가족이나 부모 양 가계에 특별한 소견은 없었다.

현병력 : 출생 시 체중 3700 g으로 건강하고 체중 증가 있었으며, 생후 3주부터 하루 2-3회의 비담즙성 구토와 식욕 부진이 지속되었으나 특별한 치료나 검사는 받은 바 없었다. 입원 시 생후 3개월로 3,600 g으로 출생 당시보다 체중이 감소되어 있었다.

진찰 소견 : 외관상 힘이 없어 보이고 체중 3,600 g, 신장 53 cm, 두위 38 cm, 가슴둘레 39 cm로 모두 3 백분위수 이하였다. 체온 36.7℃, 맥박 144회/분, 호흡수 46회/분, 혈압은 80/40 mmHg였다. 전신적 영양상태는 불량하였고, 중등도 탈수 증상으로 입술 및 구강 점막은 건조하였다. 폐 및 심장에는 이상 소견이 없었고, 간장은 1 cm 가량 촉지 되었으나 종괴나 비장은 촉지 되지 않았다. 신경 반사는 정상이었다.

검사 소견 : 혈액 검사상 혈색소는 11.9 gm/dL, 헤마토크리트는 33.8%, 백혈구수 19,600/mm^3, 전해질은 Na 126 mEq/L, K 2.8 mEq/L, 동맥혈 검사상 pH 7.69, HCO3 40.6 mmol/L, base excess 19.1 mmol/L로 저칼륨혈증, 저염소성 대사성 알칼리혈증을 나타냈다. 앙와위 혈중 레닌치는 8.75 ng/mL/hr로 증가되어 있고, 혈중 알도스테론치는 337.08 pg/mL로 현저히 증가되어 있었다. 요중 K 20.5 mEq/L, Na 12 mEq/L, Cl <10 mEq/L였다.

방사선 소견 : 방사선 검사상 골연령은 지연되지 않았고, 단순 복부 X-선상 위팽만 소견 보였으며(Fig. 1), 복부 초음파상 위유문부의 직경이 16.8 mm, 길이가 24 mm로 비후성 유문 협착증에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2).

치료 및 경과 : 입원 시 저칼륨혈증, 저염소성 대사성 알카리혈증을 교정하여 Na 135 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Cl 85 mEq/L, HCO3 30 mmol/L까지 유지한 후 비후성 유문 협착증을 수술 교정하였다. 이후 특별히 칼륨 보충이나 인도메타신 등 투여 없이도 정상 전해질이 유지되었다.

Fig. 1. Erect abdominal X-ray finding shows gaseous distension of stomach and fecal retention in colon.

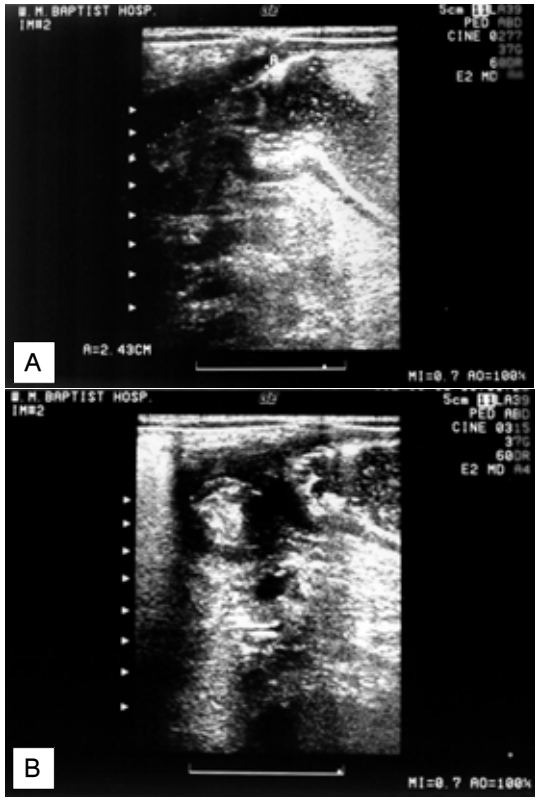

Fig. 2. Abdominal ultrasonography shows cervix sign in Hypertrophic Pyloric Stenosis. **(A)** Pyloric muscle thickness measuring 6.1 mm. Pyloric canal length 24 mm. **(B)** Pyloric canal diameter 16.8 mm.

고 찰

1962년 Bartter 등[1]이 2례의 환아를 보고한 이후 전 세계적으로 다양한 범위의 저칼륨성 대사성 알카리혈증이 다양한 연령, 다양한 임상형태로 보고되어 여러 질병명으로 불리어 왔다. 근래 분자 생물학의 진보로 유전학적 배경이 밝혀지면서 Bartter 증후군을 하나의 질병이 아닌 비슷한 증상을 나타내는 서로 밀접하게 연관된 질병들의 집합으로 보고있다. Bartter 증후군은 첫째 신생아 Bartter 증후군, 둘째 전형적 Bartter 증후군, 셋째 Gitelman 증후군으로 나뉘며[4], 학자에 따라서 넷째 가성 Bartter 증후군까지 포함하여 네가지 소군으로 분류하기도 한다[5].

첫째, 신생아 Bartter 증후군에서는 Na^+-K^+-Cl^- cotransporter 유전자(locus *SCLI2A1*, chromosome 15q15-21)와 K^+ channel(*ROMK*) 유전자(locus *KCNJ1*, chromosome 11q24-25)의 변이가 발견되었다[6]. 둘째, 전형적 Bartter 증후군의 몇 명의 환아에서는 Cl^- channel 유전자(locus *ClC-kb*, chromosome 1p36)의 결손, 과오 돌연변이 또는 난센스 변이가 발견되었다. 셋째, Gitelman 증후군은 염색체 16q13에 위치한 thiazide sensitive Na^+-Cl^- cotransporter locus와 관련이 있어 상염색체 열성형태로 유전된다[7]. 넷째, 가성 Bartter 증후군은 Bartter 증후군과 같은 저칼륨성 저염소성 대사성 알카리증이 있으나 신세뇨관에 기질적인 병변은 없다. 심각한 구토, 이뇨제 또는 하제의 과용, 낭성섬유증, 만성적인 클로라이드 결핍 식이, 거식증, 주기적인 구토증 등으로 인한 저염소혈증이 주된 원인이다.

Bartter 증후군의 정의가 확립되면서 대두된 통일된 병인 가설을 보면 여러 생화학적, 내분비적 이상들은 서로 밀접하게 연관되어 하나의 악순환을 이루어 일차적 결함과 이차적 이상을 감별하기 어렵다[5]. 과거에 주장되어 오던 '안지오텐신 혈관 반응 감소설', '나트륨배설촉진 펩티드설', 'kaliuria설', '고프로스타글란딘설'은 모두 신빙성을 잃고 Bartter 증후군에서는 신수송 결손(renal transport defect)이 일차적 원인이며, 가성 Bartter 증후군에선 신외 클로라이드 소실이 주된 병인이라고 보고 있다. 1962년 Bartter는 안지오텐신에 대한 혈관 반응의 일차적 결손을 제안하였으며 이에 따른 혈류용적의 증가와 Na^+의 체류를 예상하였으나 실제적으로 혈류용적의 감소가 발견되면서 이 이론은 곧 부정되었다. 현재 Bartter 증후군에서 나타나는 혈관 반응의 장애는 혈류량 감소, 프로스타글란딘 합성 증가와 nitric oxide(NO)의 혈관 확장에 따른 이차적인 현상으로 보고 있다. 나트륨배설촉진 펩티드 과생성이 원인이라는 가설도 있으나 이와 관련된 유전이상이 발견되지 않으면서 이 또한 이차적인 현상일 것으로 생각되어 지고 있다. 칼륨뇨증과 프로스타글란딘이 Bartter 증후군의 가장 궁극적인 역할을 한다는 가설은 프로스타글란딘 합성 억제제인 인도메타신이 프로스타글란딘 생성과 혈장 레닌 활성도 및 요중 알도스테론을 감소시키는 것이 관찰되면서 지지되었다. 그러나 현재는 만성적인 저칼륨혈증과 안지오텐신 과잉에 따른 이차적인 현상으로 고려되고 있다. 1970년대 이후 가장 각광받고 있는 이론은 일차적인 신성 염화나트륨 수송 결손이 그 원인으로 분자 생물학의 발전과 더불어 신관의 다양한 부위에서 염화나트륨 수송 이상을 초래하는 유전학적 배경들이 밝혀졌다.

임상증상은 다양하나 대부분 저칼륨혈증에 의한 증상들이다. 영아와 소아에서는 성장장애, 식욕부진, 수유능력 감소, 다뇨, 다음, 변비, 구토와 근력 약화가 나타난다. 신생아 Bartter 증후군은 출생 전 또는 출생 직후 의심될 수 있다. 임신 중 양수과다증의 병력이 있으며 양수 검사 시 나트륨, 칼륨, 프로스타글란딘은 정상이나 클로라이드는 증가되어 있다[8]. James 등[9]은 이 질환을 가진 환아에서 마른 체형과 돌출된 이마, 몸에 비해 큰 머리, 큰 눈과 튀어나오는 귀, 입 가장자리가 늘어져 찡그리는 표정을 짓는 특징적인 삼각형의 안면 소견을 기술하였다. 전형적 Bartter 증후군은 증상이 신생아 또는 2세 이하에서 시작되며 식염에 대한 갈망을 보이고, 쉽게 탈수에 빠지며 근육경련, Chvostek 징후, 경련과 간축증, 드물게는 구루병, 신석회증, 지능 저하 등이 보인다. Gitelman 증후군은 신생아형에 비해 경한 양상으로 20세 이후 증상이 나타난다. 피로감, 근력 약화, 그리고 반복적 테타니가 나타난다[10].

검사 소견으로 저칼륨혈증, 저염소성 알카리혈증으로 고레닌혈증, 고알도스테론혈증과 정상 혈압은 진단에 필수적이다. 요중 포타슘과 클로라이드 소실이 보인다. 혈중과 요중 프로스타글란딘이 높게 측정되는 경우가 흔하다. 고프로스타글란딘혈증은 수분 소실과

전해질 소모에 따른 이차적인 현상이며 적절한 수분과 전해질 공급으로 억제가 가능하다[11]. Gitelman 증후군에서는 특징적으로 저마그네슘혈증, 고마그네슘뇨증, 저칼슘혈증이 나타난다.

가성 Bartter 증후군은 Bartter 증후군과 치료와 예후가 달라 감별이 중요하나, 임상증상과 검사소견의 유사점으로 감별이 어렵다. 특히 이뇨제를 장기간 복용한 경우, 습관적으로 토한 경우에 환자들 대부분이 사실을 부인하여 문진에만 의존하여 감별할 경우 Bartter 증후군으로 오진될 수 있다. Bartter 증후군의 특징으로 생각되어지던 신사구체 부위장치의 과증식 및 증가된 요중 프로스타글란딘 소견도 구토로 비롯된 저칼륨혈증 및 탈수로 효과적 순환량이 감소된 다른 상태에서도 관찰되어[12] 종래의 Bartter 증후군의 진단 기준의 의미가 점점 희석되고 있으며 가능성 있는 다른 질환에 대한 배제적 진단이 강조되고 있다[13]. 가성 Bartter 증후군과 Bartter 증후군 감별에 사용되는 중요한 검사중의 하나가 요중 클로라이드 농도이다[14]. 가성 Bartter 증후군은 구토, 설사, 이뇨제 악용 등으로 인한 이차적인 염소 부족이 원인으로 요중 클로라이드 농도의 감소가 초래 될 수 있다. 반면 Bartter 증후군은 기질적 신병변이 원인이 되어 일차적으로 클로라이드 재흡수 장애로 요중 클로라이드 배설이 증가된다. 구토로 인한 가성 Bartter 증후군에서는 체내 클로라이드 결핍 및 세포외액량 감소에 의해 신장의 클로라이드 재흡수가 촉진되어 요배설이 감소된다[15]. 구토가 원인이 된 경우 요중 클로라이드가 10 mEq/L 이하로 측정되어 그 이상으로 상승되는 Bartter 증후군과 이뇨제로 인한 가성 Bartter 증후군과 감별된다[16]. 이뇨제 복용환자에서는 복용 시기가 중요하여 이뇨제 작용시간이 지나고 세포외액량의 감소 효과만이 남아 있을 때 요중 나트륨 및 칼륨 뿐 아니라 클로라이드도 감소된 소견을 보일 수 있다. 특히 푸로세마이드 같이 작용시간이 짧은 이뇨제의 복용 시 하루 중에도 기폭이 심한 요 전해질의 변화가 관찰된다. 따라서 이뇨제에 대한 약물 도핑 검사의 객관적 결과도 중요하다[17]. 감별 대상 환자들에게 일정한 식이를 공급하였을 때 Bartter 증후군의 경우는 식이량과 비례하여 요중 클로라이드와 칼륨이 증가하는 반면 가성 Bartter 증후군은 요중 나트륨과 칼륨에 비하여 클로라이드량이 감소되어 있다[18].

치료는 수분 및 전해질 보충과 약물 치료로 나눌 수 있다. 신생아 Bartter 증후군에서 출생 즉시 탈수와 전해질 이상을 교정해야 한다. 인도메타신과 칼륨 보충이 치료의 초석 역할을 한다. 전형적 Bartter 증후군의 경우 칼륨 보충이 필수적이지만 충분하지 않은 경우가 많다. 칼륨 제재의 투여로도 저칼륨혈증이 쉽게 교정되지 않는 이유로는, 칼륨 투여는 Na^+-K^+ ATPase를 활성화시켜 칼륨배설을 더욱 조장하기 때문이다. 소변의 칼륨 배설을 억제시키는 이뇨제인 트리암테렌, 아미로라이드 등도 사용되며, 알도스테론 길항제인 스피로노락톤이나, β-차단제인 프로프라놀도 사용되기도 하나 확실한 효과는 기대하기 어렵다[19]. 프로스타글란딘 합성 억제제인 인도메타신, 이부푸로펜, 아스피린과 케토프로펜이 사용된다. 이러한 약제는 레닌, 알도스테론, 프로스타글란딘 합성을 억제하고 안지오텐신에 대한 승압작용을 개선시키나 신장에서의 클로라이드 재흡수율을 개선시키지 못하므로 칼륨 소실을 완전히 방지하지는 못하는 것으로 되어 있다[20]. Gitelman 증후군에서 주된 치료는 평생 마그네슘을 보충하는 것이다. 이외 대사이상, 요중 칼슘 소실, 저칼륨혈증을 교정하고 알도스테론 길항제를 투여할 수 있다. 가성 Bartter 증후군의 치료는 기저질환을 확인 치료해야 한다.

이 환아에서는 성장 장애, 저칼륨혈증, 저염소성 대사성 알카리혈증, 고레닌혈증, 고알도스테론혈증, 정상혈압과 부종결여로 첫 진찰시 Bartter 증후군을 더 의심하였으나 Bartter 증후군과는 달리 요중 클로라이드 농도가 감소되어 있었고, 초음파검사로 확진된 비후성 유문 협착증을 수술 교정한 후 Bartter 증후군에서 필요로 하는 칼륨 보충, 인도메타신등의 공급 없이도 전해질이 정상 수준으로 유지되었다는 점에서 가성 Bartter 증후군으로 진단하였다. 발생기전은 다음과 같을 것으로 추정된다. 환아는 비후성 유문 협착증으로 인한 심각한 만성적 구토로 염소와 수분소실이 있었으며, 저염소혈증과 순환 혈액량 감소로 신사구체부근장치가 항진되어 레닌-안지오텐신-알도스테론 축이 항진되었다. 알도스테론은 염분의 재흡수를 증가시키고 원위세뇨관에서 포타슘 배설을 증가시켜 소변으로 배출되었다. 혈중 포타슘 결핍으로 신장의 프로스타글란딘 E2(PGE2)가 증가되어 레닌 분비가 늘면서 고알도스테론혈증이 심화되었다.

비후성 유문 협착증의 합병증으로서 가성 Bartter 증후군이 생기는 경우[21]는 희귀하다. 그러나, 비후성

유문 협착증외에도 장회전이상[15]과 같은 위장관 기형, 구토, 이뇨제 또는 하제의 과용, 낭성 섬유종 등으로 인한 저칼륨혈증, 저염소성 대사성 알카리혈증, 고레닌혈장증, 고알도스테론혈증, 정상 혈압과 부종결여란 Bartter 증후군시 나타나는 임상형태가 보일 때 요중 클로라이드 농도의 검사로 가성 Bartter 증후군과의 감별이 가능하다.

요 약

저자들은 성장 장애, 만성적인 구토, 저칼륨혈증, 저염소성 대사성 알카리혈증, 고레닌혈증, 고알도스테론혈증, 정상 혈압과 부종결여 등의 Bartter 증후군의 임상형태를 보였으나 요중 클로라이드 농도가 감소되어 있고 초음파 검사상 비후성 유문 협착증으로 진단 수술 후 칼륨과 프로스타글란딘 억제제 등의 약물치료 없이도 회복된 가성 Bartter 증후군을 1례 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Bartter FC, Pronove P, Gill JR. MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. Am J Med 1962;33:811-28.
2) Mizuiri S, Ozawa T, Hirata K, Takezawa K, Kwamura S. Characteristic changes of the juxtaglomerular cells before and after treatment of pseudo-Bartter's syndrome due to furosemisde abuse. Nephron 1987;46:23-7.
3) Kennedy JD, Dinwindie R, Daman-Wilems C, Dillon MJ, Mattew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1990;65:786-7.
4) Schwartz D. Bartter Syndrome. J Nephrol 1996;9:81-7.
5) Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome : an overview. Q J Med 2000;93:207-15.
6) International Collaborative Study Group of Bartter-like Syndromes. Mutations in the gene encoding the inwardly rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter syndrome : evidence for genetic heterogeneity. Hum Mol Genetics 1997;6:17-26.
7) Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MI, Ellison D, Karet FE, Molina AM. Gitelman's variant of Bartter's syndrome; inherited hypokalemia is caused by mutation in thiazide sensitive Na-Cl cotransporter. Nat Genet 1996;12:24-30.
8) Massa G, Proesmans W, Devlieger H, Vandenberghe K, Van Assche A, Eggermont E. Electrolyte composition of the amniotic fluid in Bartter syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987;24:335-40.
9) James T, Holland NH, Preston D. Bartter's syndrome typical facies, and normal plasma volume. Arch Pediatr Adolesc Med 1975;129:1205-7.
10) Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. Ann NY Acad Sci 1969;162:856-64.
11) Proesmans W. Bartter syndrome and its neonatal variant. Eur J Pediatr 1997;156:669-79.
12) Nivet H, Grenier B, Rolland JC, Lebranchu Y, Dray F. Raised urinary prostaglandins in patient without Bartter's syndrome. Lancet 1972;11:333-4.
13) Colussi G, Rombola G, Airaghi C, Ferrari ME, Mineetti L. Pseudo-Bartter's syndrome from surreptitious diuretic intake : differential diagnosis with true Bartter's syndrome. Nephrol Dial Transplant 1992;7:896-901.
14) Koshida R, Sakazume S, Maruyama H, Okuda N, Ohama K, Asana S. A case of pseudo-Bartter's syndrome due to intestinal malrotation. Acta Paediatr Jpn 1994;36:107-11
15) Richardson R, Forbath N, Karanicolas S. Hypokalemic metabolic alkalosis caused by surreptitious vomiting : report of four cases. Can Med Assoc J 1983;129:142-5.
16) Veldhuis JD, Bardin CW, Demers LM. Metabolic mimicry of Bartter's syndrome by covert vomiting : utility of urinary chloride determinations. Am J Med 1979;66:361-3.
17) Robb JD, Delargy MA, Nolan M, Tomkin GH. Hypokalemia : Bartter's syndrome or pseudo-Bartter's syndrome? J Roy Soci Med 1984;77:384-5.
18) Gill JR, Frlich JC, Bowden RE, Taylor AA, Keiser HR, Seybeth HW, et al. Bartter's syndrome : A disorder characterized by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninemia on prostaglandin synthesis. Am J Med 1976;61:43-51.
19) Robert JC, Ben HB, Michael B, Tom P, Lutcher BT. Long term use of propranol, ibuprofen and spironolactone in the management of Bartter's syndrome. Pediatrics 1979;63:754-6.
20) Dunn MJ. Prostaglandins and Bartter's syndrome. Kidney Int 1981;19:86-102.
21) Hung-Ren Yu, Song-Chei Huang. Infantile hypertrophic pyloric stenosis presenting as pseudo-Bartter's syndrome and seizure : Report of one case. Acta Paediatr Sin 1998;39:195-7.