

소두증을 동반한 조기 발현 신증후군 1례 : Galloway-Mowat 증후군

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 동국대학교 의과대학 소아과학교실*
국민건강보험공단 일산병원 병리과[†], 소아과[‡]

유병원 · 조성민* · 기정혜[†] · 정희정[‡] · 김기혁[‡]

= Abstract =

A Case of Microcephaly and Early-onset Nephrotic Syndrome : Galloway-Mowat Syndrome

Byung Won Yoo, M.D., Sung Min Cho, M.D.*, Jeong-Hae Kie, M.D.[†]
Hee Jung Jung, M.D.[‡] and Kee Hyuck Kim, M.D.[‡]

Department of Pediatrics, Yonsei University, College of Medicine, Seoul,
Department of Pediatrics[†], Dongguk University, College of Medicine, Gyeongju,
Departments of Pathology[†] and Pediatrics[‡], NHIC Ilsan Hospital, Koyang, Korea

The Galloway-Mowat syndrome, a rare inherited disorder, is characterized by congenital microcephaly with various neurological abnormalities and early onset of nephrotic syndrome with unresponsiveness to treatment, progressive deterioration in renal function and death in early lifetime. In this report, we describe a girl with microcephaly, seizures, and psychomotor retardation who developed nephrotic syndrome at 17 months of age. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:197-203)

Key Words : Microcephaly, Nephrotic syndrome, Galloway-Mowat syndrome

서 론

1968년 Galloway와 Mowat이[1] 근긴장 저하와 발달지체를 동반한 소두증, 식도열공 탈장, 조기 발현 신증후군을 보이는 두 형제를 처음으로 기술하였다. 이들은 상염색체 열성으로 유전되었고 예후는 매우 불량했다. 이후 소두증과 조기 발현 신증후군이 동반된 27명의 환자들이 추가로 보고되었는데[2-16], 식도열공 탈장은 이중 2명의 환자에서만 동반되었고[2, 14] 다양한 신증후

군 발현시기와 얼굴, 눈, 귀, 신경계 및 골격계의 동반기형들을 보여 일련의 임상양상들을 포함하는 Galloway-Mowat 증후군을 제안하게 되었다. 이 환자들에서 신증후군의 발현 시기는 주로 생후 첫 수주에서 수개월 내로 1세 이전이나 일부에서는 2-3세에 발현되었고 신조직검사 소견 역시 Galloway와 Mowat이 보고한 근위 신세뇨관의 광범위한 유리질 기포를 동반한 미세변화형에서부터 미만성 매산지움 경화증, 국소성 분절성 사구체 경화증 등으로 매우 다양한 양상을 보여 [10, 15] 이질적인 성향을 보이는 이 증후군을 그 임상양상과 신장 및 신경 조직소견을 토대로 분류하려는 시도들이 진행되고 있다.

국내에서는 2001년 정 등이[17] Galloway-Mowat 증후군으로 의심되는 남매를 보고한 바

접수 : 2003년 8월 5일, 승인 : 2003년 10월 9일
책임저자 : 김기혁, 고양시 일산구 백석동 1232
국민건강보험공단 일산병원 소아과
Tel : 031)900-0265 Fax : 031)900-0343
E-mail : kkim@nhimc.or.kr

있으나 신조직검사는 시행되지 않았었다. 이에 본 저자들은 신경학적 이상을 동반한 소두증과 특징적인 이형적 얼굴 형태, 신생검상 국소성 분절성 사구체 경화증 소견인 조기발현 신증후군을 보인 여아 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 권○○, 여아, 4년 9개월

주 소 : 5시간 동안의 경련

현병력 : 환아는 생후 4개월경에 첫 경련이 발생한 후 발달지연으로 외부병원에서 재활치료를 받아오다 간질발작이 지속되어 13개월에 다른 외부병원에서 시행한 뇌파검사상 고부정 뇌파(hypsarrhythmia) 및 뇌진산화단층촬영상 전반적 대뇌위축소견 보여 영아연축, 소두증으로 진단 받았고 vigabatrin과 carbamazepine을 복용하면서 경련 조절하였다. 1년 10개월에 본원 재활의학과 입원 당시 시행한 요검사상 단백뇨 3+의 소견을 보였으나 보호자가 검사 거부하다가 2년 4개월에 혈청 총단백질/알부민 4.5/2.2 g/dL, 콜레스테롤 270 mg/dL, triglyceride 194 mg/dL, 요단백 3+, 적혈구 6-10/HPF, 일회뇨 단백/크레아티닌 비(mg/mg)는 18.1(1190/61.9)로서 신증후군 진단을 받았으나 보호자가 이에 대한 치료를 거부하였다. 4세 때 현미경적 혈뇨를 동반한 단백뇨 소견이 지속되어 본원에서 시행한 신생검 조직소견상 국소성 분절성 사구체 경화증으로 진단되어 본원과 외부병원에서 스테로이드 충격요법 시행 받던 중 내원 한 달 전 고열을 동반한 경련이 지속되어 외부병원에 간질중첩증, 폐렴으로 입원하여 부종 및 고혈압, 혈청 크레아티닌 수치 상승 소견을 보여 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력 : 환아는 형제 없이 첫째 아이였고 만삭에 3.8 kg으로 자연분만 되어 출생시 특이소견 없었으며 가족력상 할아버지와 아버지가 고혈압의 병력이 있었고, 어머니가 임신 전

갑상선 기능항진증으로 투약받았던 병력이 있었다.

이학적 소견 : 신장 105 cm(75-90 percentile), 체중 14 kg(12-25 percentile), 두위 42.5 cm(<3 percentile)이었으며 혈압 116/76 mmHg(>95 percentile), 맥박수 100회/분, 호흡수 21회/분, 체온 36.1℃이었다. 급성병색을 보이며 의식은 항경련제로 인한 진정상태로 전신적 부종은 없었다. 소두증과 이형적 얼굴 형태를 보여 거친 머리카락과 눈썹, 좁은 이마, 아몬드형 눈, 낮은 콧등, 들창코, 처진 볼, 얇은 입술과 소하악증 소견을 보였으나 각막이상이나 사시는 없었다(Fig. 1). 왼손 4번째 손가락의 수지만곡증(camptodactyly)외에 사지나 골격의 기형은 없었다. 신경



Fig. 1. Characteristic dysmorphic features of the patient.

학적 검사상 국소 신경이상 증후 없이 근긴장도는 저하되어 사지는 이완된 상태이며 심한 정신운동발달지체로 생후 4개월에 해당하는 운동 및 언어 발달소견을 보였다.

검사 소견 : 8개월 전 신생검 당시 시행한 검사소견은 혈청 총단백질/알부민 3.9/1.4 g/dL, 콜레스테롤 560 mg/dL, triglyceride 557 mg/dL, 소변검사상 pH 6.0, 단백 4+, 적혈구 3-5/HPF, 일회뇨 단백/크레아티닌 비(mg/mg)는 20.8

(1250/59.9), SPI 0.28, Ig G 221 mg/dL, Ig A 145 mg/dL, Ig M 289 mg/dL, C3 126 mg/dL, C4 29 mg/dL, anti-dsDNA(-), ANA(-), HBs Ag(-), anti HBs(-), anti HCV Ab(-) 였고 24시간 소변 검사는 시행하지 못했다. Lactate 20 mg/dL, pyruvic acid 0.22 mmol/L, MELAS 검사 및 염색체 검사상 이상 없었다. 신생검상 총 23개 사구체 중 1/3에서는 전반적, 1/3에서는 분절성으로 사구체 경화증 소견보이고 나머지 사구체는 정상소견이었으며 간질 섬유화와 세뇨관 위축소견을 보이는 국소성 분절성 사구체 경화증으로 진단되었다(Fig. 2).

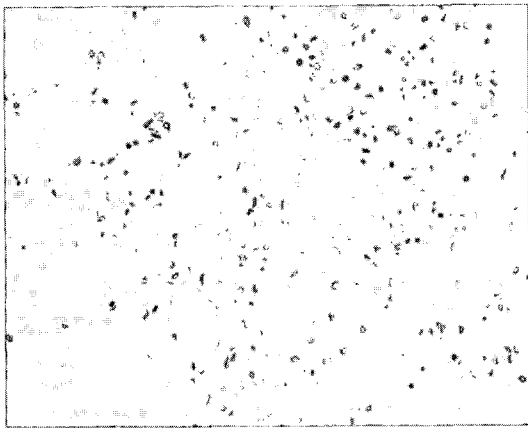


Fig. 2. On the histologic examination, segmental scar of the glomerulus with adhesion to Bowman's capsule is noted at the opposite pole of the glomerulus from the hilum. Adjacent interstitium shows chronic inflammatory cell infiltration with tubular atrophy(PAS, ×400).

입원 당시 말초혈액 소견상 혈색소 7.8 g/dL, 적혈구 용적률 24%, 백혈구 10,000/mm³, 혈소판 630,000/mm³이었고 전해질은 정상이었다. 혈청 화학검사상 총단백질/알부민 3.8/1.4 g/dL, BUN/Cr 55/2.4 mg/dL, 콜레스테롤 321 mg/dL이었고 간기능 검사는 정상이었다. 소변검사상 pH 6.5, 비중 1.015, 단백 2+, 적혈구 1+였고 NPHS2 (podocin) 유전자 변이에 대한 PCR 검사는 정상이었다. 뇌파 검사상 우측 두정엽의 간헐적 예파 소견 보이나 이전 검사와 비교해 변화가 없었다.

방사선 소견 : 생후 1년 10개월에 시행한 brain MRI상 양 대뇌반구에 전반적 위축이 심하였고



Fig. 3. Brain magnetic resonance imaging(T1W1) of the patient shows diffuse brain atrophy of both cerebral hemispheres.

유병원 외 4인 : 소두증을 동반한 조기 발현 신증후군 1례

brain SPECT상 대뇌위축으로 인한 양측 전두엽과 두정엽의 전반적 저관류와 좌측 시상(thalamus)의 국소적인 관류저하 소견을 보였다(Fig. 3). 입원 당시 흉부 X선 검사상 우측 폐문 주위로 기관지 음영 증가된 소견이었다.

치료 및 경과 : 환아 입원 후 폐렴 및 경련은 없었고 전신상태는 호전되었다. 외부병원에서 furosemide 20 mg과 losartan 25 mg을 투약하고 있었으나 고혈압이 조절되지 않아 losartan 25 mg과 enalapril 5 mg을 추가하여 수축기 혈압 100-120 mmHg로 조절되었고 혈청 BUN/Cr은 입원시 55/2.4 mg/dL에서 입원 3일째 72/2.9 mg/dL로 상승하였으나 이후 점차 감소되어 입원 12일째 51/1.7 mg/dL였다. 전신부종 없이 소변량은 400-450 mL/일(1-1.5 mL/kg/hr)로 유지되었고 요단백 2+, 혈청 총단백질/알부민 4.0/1.6 mg/dL으로 스테로이드 충격요법 1회 추가 시행 후 퇴원하여 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

Galloway-Mowat 증후군은 처음 보고될 당시 3가지 요소, 즉 소두증, 식도열공 탈장과 조기발현 신증후군으로 기술되었지만[1] 이 중 식도열공 탈장은 그 후 2명의 환자에서만 확인되어[2, 14] 일반적으로 경련, 근긴장 저하, 발달 지연 등의 신경학적 증상을 동반한 소두증과 조기발현 신증후군의 조합으로 정의되고 있다.

소두증에 합병된 신경학적 이상으로 비정상적 뇌구(sulci)와 뇌회(gyri), 경뇌 회증(pachygyria), 무회뇌(agyria), 피질 위축, 소뇌 기형과 발육부전 등의 형태학적 이상과 신경세포의 이주 이상(migration disorder), 대뇌 이형성(cerebral dysplasia) 등 조직학적 이상을 보이는데[1-16] 환자에 따라 다양하고 그 증상도 환자에 따라 다르나 경련이 발생하면 약물치료로 잘 조절되지 않으며, 발달지연도 퇴행성 진행을 보인다고 보고되고 있다[12, 18].

이형적 얼굴형태를 포함한 동반기형도 매우 다양한데 얼굴형태 이상은 크고 늘어진 귀, 낮은 귀 등 귀이상이 가장 많고 좁은 앞이마, 기형적 두개골, 소하악증, 거친 머리카락, 안간격 이상감소(hypotelorism), 양안 격리증(hypertelorism), 내반족(club foot), 수지만곡증(camptodactyly)의 순서로 나타나며[12, 19], 그 외 식도열공탈장, 눈의 전분할증(anterior cleavage of eye), 시력 및 청력손상, 갑상선 이형성, 부신 형성부전, 무난소증 등이 보고된 바 있다[12, 16, 19].

신증후군은 매우 조기에 발현되어(생후 0-34개월, 평균 생후 3개월) 생후 수일 내에 발현되는 경우도 환자의 1/3-1/2 정도로 많으며 치료에 잘 반응하지 않고 말기 신부전으로 진행된다[1-16]. 신 조직소견도 미세변화형, 소낭포성 변화, 메산지움 증식성 사구체 신염, 미만성 메산지움 경화증, 국소성 분절성 사구체 경화증 등으로 다양한 소견을 보이며, Kucharczuk 등은[16] 생후 9개월 때 미세변화형의 조직소견을 보인 환자가 생후 42개월 때 시행한 부검에서 미만성 메산지움 경화증 소견이었음을 보고하여 신조직소견의 이질성은 각 환자가 조직병리상 진행하는 질환에서 각기 다른 단계에 있음을 반영하는 것일 수 있다고 보고한 바 있다.

이렇듯 이 증후군의 임상 및 조직병리 소견은 매우 다양한 양상을 보여 이를 분류하려는 시도가 많이 제기되고 있는데 Sano 등은[12] 신증후군 발현 시기에 따라 조기 발현군과 후기 발현군으로 분류하였다. 조기 발현군은 생후 3개월, 특히 생후 한 달 내에 심한 단백뇨를 보이며 치료에 잘 반응하지 않고 신기능이 급속히 저하되어 발병 1년 내에 사망하는 예후를 보이며 신조직소견도 미만성 메산지움 경화증이 우세하였고, 후기 발현군은 신증후군이 생후 7개월에서 2세 사이에 발생하여 조기 발현군보다 좀더 나은 경과를 보이는데 발병 후 2년 이상 생존하고 신조직소견은 국소성 분절성 사구체 경화증이 우세하나 미세변화형을 보이기도 한다고 하였다. 그러나

신장과 뇌조직 소견은 두 군에서 구분되지 않고 혼재 되어있는 경향이었다고 보고하였다.

Meyers 등은[18] 소두증과 신증후군, 발달 지연, 기타 기형들이 동반되는 경우를 세 군으로 분류해 뇌회이상(gyral anomaly)이 있는 경우를 Galloway-Mowat 증후군으로 구분하고, 뇌회이상 없이 대뇌위축이나 정상 뇌구조의 소두증인 경우를 따로 구분하였다(MNSDD: microcephaly, nephrotic syndrome, delayed development). 이 새로운 기준에 따라 1968년에서 1999년까지 보고된 소두증과 신증후군이 동반된 40례를 검토한 결과 28례가 Galloway-Mowat 증후군, 12례가 MNSDD군에 속하였으며 전자의 경우 신증후군이 3세 이전에 발병하여 스테로이드에 전혀 반응하지 않고 발달도 계속적인 퇴행성 진행을 보이며 3세 이전에 사망하는 상염색체 열성 유전질환인 반면, 후자는 신증후군이 3세 이후에 발병하여 스테로이드에 반응하기도 하며 발달 지연은 더 진행하지 않고 신조직 소견은 전례가 국소성 분절성 사구체 경화증을 보여 차이가 있었다. MNSDD군의 유전성은 아직 알려진 바가 없다. 골격 이형성(dysplasia)이 동반된 경우를 세 번째 군으로 구분하여 MNSDD군과 비슷한 경과를 보인다고 하였으나 이에 대한 구체적 증례나 언급은 없었다[18].

본 환자의 경우 1년 5개월에 첫 단백뇨가 확인되었고 림프와 혈청 크레아티닌의 상승을 보이는 급속한 신기능 저하 소견이 있었으나 보존적 치료 후 약간 호전되는 양상으로 신증후군 발현 이후 3년 이상 신기능이 유지되고 있으며 뇌 자기공명촬영상 뇌회이상 없이 정체성 발달 지연과 약물치료로 조절되는 경련 증상을 보이는 것을 볼 때 Sano의 후기 발현군 또는 Meyers의 MNSDD군에 해당하는 것으로 생각된다. 그러나 급성 악화 후 경과를 좀 더 추적 관찰해야 하며 이 질환군의 분류에 대해서도 더 많은 의견들이 개진되리라 생각된다.

Galloway-Mowat 증후군의 병태생리학적 연

구에 있어서도 몇 가지 시도들이 있었다. Cohen과 Turner는[11] 신사구체 기저막의 전자현미경 소견이 정상적인 삼층(trilaminar) 구조가 불분명하며 두께가 일정치 않아 사구체 기저막의 병변을 의심하여 사구체 기저막, 세노관 기저막, 제 4형 콜라겐, 라미닌(laminin)에 대한 항체와 Congo red, thioflavin T, phosphotungstic acid hematoxylin으로 염색, 관찰하였으나 특별한 소견은 발견되지 않았다. 또한 Srivastava 등이[19] 면역조직화학염색을 이용하여 신장의 족세포(podocyte)와 뇌 신경세포에 공통적으로 존재하는 synaptopodin, glomerular epithelial protein 1 (GLEPP1) 및 nephrin에 대해 연구한 바에 따르면, 이 세 가지 단백질이 정상 신조직보다 감소되어 있는 것으로 나타났으나 이는 선천성 신증후군에서 보는 바와 같은 유전자 변이의 결과가 아니라 일반적인 신증후군에서와 같이 단백질의 결과로 생각되며 본 환자에서도 NPHS2(podocin) 유전자의 변이는 없었다.

본 환자의 급속한 신기능 저하에 대해 고려할 점은 Joh 등이[20] 비전형적 Galloway-Mowat 증후군의 증례 보고에서 언급하였던 항경련제의 신독성인데 본 증례에서도 간질 중첩증으로 투약하였던 항경련제로 인한 급성 신손상을 배제할 수 없을 것으로 생각된다.

소두증과 신증후군을 동반한 일련의 질환군에 대해 아직 그 견해가 정립되지 않았으며 임상 및 조직병리 소견의 다양성과 유전 및 병태생리학적 배경에 대한 지식의 미비로 향후 지속적인 연구가 이어질 것으로 생각된다. 유전성 및 예후 등을 고려할 때 주목해야 할 필요가 있다고 생각되어 저자들이 경험한 소두증과 신경학적 이상을 동반한 조기 발현 신증후군 1례를 보고하는 바이다.

한 글 요 약

다양한 신경학적 이상을 동반한 소두증과 조기

발현 신증후군을 보이는 Galloway-Mowat 증후군은 치료반응이 불량하며 신기능의 저하가 진행되 초기에 사망하는 드문 유전성 질환이다. 임상적, 조직학적 다양성을 보이는 소두증과 신증후군을 동반한 일련의 질환군에 대해 아직 그 견해가 정립되지 않았고 향후 지속적인 연구가 이어질 것으로 생각되며 유전성 및 예후 등을 고려할 때 주목해야 할 필요가 있다고 생각되어 저자들이 경험한 소두증과 신경학적 이상을 동반한 조기 발현 신증후군 1례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Galloway WH, Mowat AP. Congenital microcephaly with hiatus hernia and nephrotic syndrome in two sibs. *J Med Genet* 1968; 5:319-21.
- 2) Shapiro LR, Duncan PA, Farnsworth PB, Lefkowitz M. Congenital microcephaly, hiatus hernia and nephrotic syndrome: an autosomal recessive syndrome. *Birth Defects* 1976;12:275-8.
- 3) Robain O, Deonna T. Pachygyria and congenital nephrosis disorder of migration and neuronal orientation. *Acta Neuropathol* 1983; 60:137-41.
- 4) Palm L, Hagerstrand I, Kristoffersson U, Blennow G, Brun A, Jorgensen C. Nephrosis and disturbances of neuronal migration in male siblings - a new hereditary disorder? *Arch Dis Child* 1986;61:545-8.
- 5) Roos RA, Maaswinkel-Mooy PD, Loo EM, Kanhai HH. Congenital microcephaly, infantile spasms, psychomotor retardation, and nephrotic syndrome in two sibs. *Eur J Pediatr* 1987;146:532-6.
- 6) Kozlowski PB, Sher JH, Nicastrì AD, Rudelli RD. Brain morphology in the Galloway syndrome. *Clin Neuropathol* 1989;8:85-91.
- 7) Koskimies O, Sariola H, Holmberg C, Rapola J. Clinical quiz: congenital nephrotic syndrome, microcephaly, brain malformations and diaphragmatic abnormality associated with histological features of diffuse mesangial sclerosis. *Pediatr Nephrol* 1991;5: 433-5.
- 8) Cooperstone BG, Friedman A, Kaplan BS. Galloway-Mowat syndrome of abnormal gyral patterns and glomerulopathy. *Am J Med Genet* 1993;47:250-4.
- 9) Yalcinkaya F, Tumer N, Ekim M, Kuyucu S, Cakar N, Ensari C. Congenital microcephaly and infantile nephrotic syndrome-a case report. *Pediatr Nephrol* 1994;8:72-3.
- 10) Garty BZ, Eisenstein B, Sandbank J, Kaffe S, Dagan R, Gadot N. Microcephaly and congenital nephrotic syndrome owing to diffuse mesangial sclerosis: an autosomal recessive syndrome. *J Med Genet* 1994;31: 121-5.
- 11) Cohen AH, Turner MC. Kidney in Galloway-Mowat syndrome: clinical spectrum with description of pathology. *Kidney Int* 1994;45:1407-15.
- 12) Sano H, Miyanoshta A, Watanabe N, Koga Y, Miyazawa Y, Yamaguchi Y, Fukushima Y, Itami Y. Microcephaly and early-onset nephrotic syndrome-confusion in Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;9: 711-4.
- 13) Hou JW, Wang TR. Galloway-Mowat syndrome in Taiwan. *Am J Med Genet* 1995; 58:245-8.
- 14) Kingo AR, Battin M, Solimano A, Phang M, McGillivray B. Further case of Galloway-Mowat syndrome of abnormal gyral patterns and glomerulopathy. *Am J Med Genet* 1997;69:431.
- 15) Mildemberger E, Lennert T, Kunze J, Jandek C, Waldherr R, Versmold H. Diffuse mesangial sclerosis: association with unreported congenital anomalies and placental enlargement. *Acta Paediatr* 1998;87:1301-3.
- 16) Kucharczuk K, Giorgi AM, Golden J, Zacharowicz L, Heuvel LPV, Kaplan BS. Additional findings in Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:406-9.
- 17) 정혜성, 조은영, 임재영, 서지현, 최명범, 박찬후, 우향옥, 윤희상. 남매에서 발생한 Galloway-Mowat 증후군 2례. *소아과* 2001;44:1081-4.
- 18) Meyers KEC, Kaplan P, Kaplan BS. Ne-

- phrotic syndrome, microcephaly, and developmental delay : three separate syndromes. *Am J Med Genet* 1999;82:257-60.
- 19) Srivastava T, Whiting JM, Garola RE, Dasouki MJ, Ruotsalainen V, Tryggvason K, Hamed R, Alon US. Podocyte proteins in Galloway-Mowat syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1022-9.
- 20) Joh K, Usui N, Aizawa S, Yamaguchi Y, Chiba S, Takahachi T, Muranatu Y, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis associated with infantile spasms in five mentally retarded children : A morphological analysis on mesangiolysis. *Am J Kidney Dis* 1991;17:569-77.