

Fanconi 증후군에 동반된 신석회화증 1례

부산대학교 의과대학 소아과학교실, 성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 소아과*

김영미 · 박성식 · 이주석* · 김수영

= Abstract =

A Case of the Fanconi Syndrome with Nephrocalcinosis

Young Mi Kim, M.D., Seong Shik Park, M.D., Ju Suk Lee, M.D.* and Su Yung Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University, Busan,
Department of Pediatrics*, Sungkyunkwan University, Samsung Medical Center, Masan, Korea

Fanconi syndrome is a generalized functional disorder of the proximal tubule of the kidney and is characterized by aminoaciduria, glycosuria, hyperphosphaturia, dehydration, rickets, and growth failure. Nephrocalcinosis and hypercalciuria are rare manifestations of Fanconi syndrome. There is no case report of Fanconi syndrome complicated with nephrocalcinosis and hypercalciuria in Korea. A 6-year-old boy presented with genu valgum and waddling gaits for about 3 years. There was no family history of renal disease and his physical examination was normal except for genu valgum and corrected cleft lip and palate. Laboratory investigations showed generalized aminoaciduria, glycosuria, hyperphosphaturia, hypercalciuria, and low-molecular weight proteinuria including β_2 -microglobulin. Serum 25-OH vitamin D₃ was within the normal range, and 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ was elevated. Bilateral renal medullary hyperechogenicity was demonstrated by ultrasonography. Analysis of the *CLCN5* gene revealed no mutation. Here we describe a boy with Fanconi syndrome complicated with nephrocalcinosis and discuss the differential diagnosis. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003; 7:234-238)

Key Words : Fanconi syndrome, Hypercalciuria, Nephrocalcinosis

서 론

Fanconi 증후군(de Toni-Debré-Fanconi syndrome)은 근위 세뇨관의 전반적인 기능장애를 특징으로 하며 근위 세뇨관에 의해 처리되는 아미노산, 당, 인산염, 중탄산염 등이 소실되어, 산증, 다뇨, 탈수, 저칼슘혈증, 저인산혈증, 구루병, 골다공증과 성장 장애를 초래하게 된다[1]. 이 질

환은 선천성 혹은 후천성으로 초래되며, 특발성 또는 중금속, 약물, 선천성 대사 이상 등에 의해 이차적으로 발생할 수 있다[2].

신석회화증(nephrocalcinosis)은 신장 내 칼슘 함량이 증가하여 신장 초음파상에 신실질의 에코가 증가하여 보이는 질환으로, 대부분이 고칼슘뇨증에 의해 초래된다[3]. 신석회화증과 고칼슘뇨증은 Fanconi 증후군에서 흔히 동반되지는 않으며[4] 현재까지 Fanconi 증후군과 신석회화증이 동반된 증례는 국내에서 보고 된 바 없다. 이에 저자들은 외반슬(genu valgum)과 동요성 보행을 주소로 내원한 6세 남아에서 구루병, 저분자량 단백뇨, 요당, 고인산뇨를 보인 Fanconi 증후군

접수 : 2003년 9월 19일, 승인 : 2003년 10월 16일
책임저자 : 김수영, 부산시 서구 아미동1가 10
부산대학교병원 소아과
Tel : 051)240-7296 Fax : 051)248-6205
E-mail : suyung@pusan.ac.kr

에서 동반된 고칼슘노증, 신석회화증을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김○준, 6세, 남아

주 소 : 3년 전부터 진행된 외반슬과 동요성 보행.

출생력 및 과거력 : 환아는 재태기간 40주 5일, 출생체중 3,800 gm, 정상 질식 분만되었으며, 구순열과 구개열이 있었고, 그 외 주산기에 특별한 문제는 없었다. 구순열과 구개열에 대하여 생후 3개월과 12개월에 수술을 받았다. 칼슘제 외 다른 약물을 복용한 병력 및 중금속에 노출된 병력이 없었다.

가족력 : 특이 소견 없음.

현병력 : 3세경부터 외반슬과 동요성 보행을 보여 3개월 전부터 칼슘제를 복용하던 중에 심해지는 외반슬, 동요성 보행과 양측 무릎의 관절통으로 본원에 내원하였다.

진찰 소견 : 혈압 100/60 mmHg, 맥박 74회/분, 호흡수 20회/분이었고, 성장 발육치는 체중 17.45 kg(3-10 백분위수), 키 110.5 cm(10-25 백분위수), 두위 50 cm(10-25 백분위수)이었다. 환아는 아파 보이지 않았고 흉벽의 구루병 염주는 만져지지 않았으며 복부 장기의 종대는 없었다. 외반슬을 보이고 있었으며 양측 무릎이 두꺼워져 보였다(Fig. 1).

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 혈색소 12.4 g/dL, 백혈구 7,420/mm³(중성구 54.4%, 림프구 40.4%), 혈소판 293,000/mm³이었고, 혈청 BUN 14 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, 나트륨 142 mEq/L, 칼륨 3.6 mEq/L, chloride 107.9 mEq/L, 칼슘 9.6 mg/dL, 인 3.9 mg/dL, alkaline phosphatase 3,857 IU/L이었고, AST 36 IU/L, ALT 24 IU/L, 총단백 7.2 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, 요산 1.7 mg/dL, 포도당 131 mg/dL이었다. 소변 검사상 당 2+, 단백질 2+이었고 혈뇨는

없었다. 동맥혈 가스분석은 pH 7.34, pCO₂ 41.5 mmHg, HCO₃ 22.5 mmol/L이었고 음이온 차는 9.8이었다. 24시간 요량은 490 mL, 24시간 소변 크레아티닌은 299.4 mg/day(17.6 mg/kg/day), 단백은 71.1 mg/day(96.7 mg/m²/day), 칼슘은 125 mg/day(7.4 mg/kg/day)로 증가되었고, 인은 307 mg/day(18.1 mg/kg/day)로 증가되었으며, 세뇨관 인흡수율(tubular reabsorption of phosphorous)은 33.6%(정상 85-90% 이상)로 크게 감소되어 있었다. 사구체 여과율도 54.4 mL/min/1.73 m²으로 감소되어 있었다. 소변 β₂-microglobulin은 119.9(정상 0-0.3) μg/mL로 크게 증가하였다. 혈청 단백 전기영동검사는 정상이었으나 소변 단백 전기영동검사는 신세뇨관성 단백뇨의 소견을 보였다. 부갑상선 호르몬은 93.9(정상 12-72) pg/mL로 다소 증가하였고, 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ 74.6(정상 30-50) pg/mL, 25-(OH) vitamin D₃는 47.1(정상 15-50) ng/mL이었다. 소변 아미노산 정량 검사상 전반적인 아미노산뇨를 보였으나 혈청 아미노산 정량



Fig. 1. Genu valgum. This 6-year-old boy shows moderate knock-knee.



Fig. 2. Radiograph of the knees reveals cupping and splaying of the metaphysis of the femur and tibia, and an overall decreased density of the bone.

검사에서 정상이었고 소변 유기산 검사는 정상이었다. 장골 방사선 검사에서 전반적으로 골밀도가 감소하여 보이고 경골 골단의 중앙부가 컵 모양으로 들어가고(cupping) 컵의 양쪽에 해당하는 부위가 바깥쪽으로 확대된(fraying) 구루병의 특징적 소견을 보였다(Fig. 2). 신장 초음파 검사에서 신장의 수질 내에 증가된 에코가 관찰되어 신석회화증을 확인하였다(Fig. 3). 안과 slit-lamp 검사상 각막과 홍채에 결정의 침착은 보이지 않았다. 말초 혈액 유핵세포에서 얻은 cDNA의 두 단계에 거친 nested PCR에서 Dent 병에서 이상을 보일 수 있는 *CLCN5* 유전자의 coding 부분의 염기서열의 분석을 하였으나 돌연변이는 발견되지 않았다.

치료 및 경과: 환아는 칼슘의 요중 배설을 감소시키기 위해 hydrochlorothiazide와 구루병의 증상 감소를 위해 인이 함유된 Joulis 용액을 투여하며 외래에서 경과 관찰 중이다.



Fig. 3. Renal ultrasonography shows marked medullary hyperechogenicity consistent with nephrocalcinosis.

고 찰

1930년대에 deToni[5], Debré 등[6], Fanconi [7]는 각자 신성 구루병, 요당, 저인산혈증을 보이는 소아에 관하여 보고하였다. 이후 근위 신세뇨관의 이상에 의하여 나타나는 인, 포도당, 아미노산, 중탄산염의 요 중 소실로 인한 다양한 임상 소견을 보이는 질환을 Fanconi 증후군으로 명하고 있다. Fanconi 증후군의 원인은 특발성, 유전성, 다른 질환에 의해 발생하는 획득성, 그 외 약물, 중금속 등이 있다. 특발성은 다른 원인을 배제할 수 있는 경우이며, 유전성인 경우는 Dent 병, 시스틴증(cystinosis), 타이로신혈증, 갈락토스혈증, 글리코겐 축적 질환, Wilson 병, 미토콘드리아 호흡 연쇄 효소의 이상, Lowe 증후군, 유전성 과당 불내증 등이 있고, 획득성인 경우는 신증후군, 약성 종양, 신 이식 후에 발생할 수 있다. 원인이 되는 약물로 cisplatin, aminoglycosides, 6-mercaptopurine, valproate, ifosfamide 등이 있으며, 중금속으로는 카드뮴, 수은, 납, 우라늄, 백금 등이 있다[2].

Fanconi 증후에서 보이는 임상 양상은 근위 신세뇨관의 장애로 발생하는데 전반적인 아미노산뇨와 고인산뇨가 특징적이다. 고인산뇨와 근위 신세뇨관의 세포 내에서 25-OH vitamin D₃의 1

α -hydroxylation 장애로 구루병과 골연화증이 발생할 수 있다. 그 외 신세뇨관성 산증, 뇨당, 다뇨, 저분자량 단백뇨를 보인다[4].

신석회화증은 특발성 고칼슘뇨, 신세뇨관 산증, furosemid나 acetazolamide 등의 약물, 부갑상선 기능항진증, Bartter 증후군, 비타민 D로 치료한 가족성 저인산혈증, 비타민 D 중독증, 미숙아, 고인산혈증, 저마그네슘혈증 등에서 발생 할 수 있다. Fanconi 증후군에서 고칼슘뇨를 보일 수 있으나 흔히 다뇨가 나타나므로 신석회화나 요석은 드물게 나타나는 것으로 알려져 있다[4, 8]. Fanconi 증후군에서 Nephrocalcinosis의 발생 빈도는 정확히 알려져 있지 않으나 Ronnefarth 등[3]의 연구에서 신석회화증을 보인 152명의 소아 중 특발성 Fanconi 증후군과 불완전형 신세뇨관 산증은 9명(5.9%)였다. 환아는 내원 3개월 전부터 칼슘제를 복용하였으나 내원 당시 혈중 칼슘은 정상범위였다. 이전에 신장 초음파를 시행하지 못하였으나 약물 복용 기간이 짧고 혈중 칼슘이 정상 범위인 것을 고려할 때 환아는 칼슘제 복용에 의한 신석회화의 가능성은 떨어지나 신석회화증을 악화할 수 있을 것으로 사료된다.

그 외 감별해야할 질환으로는 환아와 같이 저분자량 단백뇨, 고칼슘뇨, 신석회화증 혹은 요석을 보일 수 있는 질환으로 Dent 병[9], X-연관성 열성 요석증(X-linked recessive nephrolithiasis, XRN)[10], X-연관성 열성 저인산성 구루병(X-linked recessive hypophosphatemic rickets, XLRH)[11], 일본 소아의 특발성 저분자량 단백뇨(the idiopathic low molecular weight proteinuria of Japanese children, JILMWP) [12, 13]가 있다. 이들 네 질환은 공통적으로 신장의 voltage-gated chloride channel의 *CLCN5* 유전자(Xp11.22)의 돌연변이에 의한 것으로 알려져 있다[9-14]. 이들 질환군은 신세뇨관 이상에 의한 아미노산뇨, 고인산뇨, 요당, 요산뇨, 신세뇨관성 산증을 보일 수 있다[14]. 환아의 어머니의 소변의 칼슘과 크레아티닌 비는 정상이었고, β_2 -

microglobulin은 정상범위였으며, 환아의 *CLCN5* 유전자의 coding 부분의 염기서열의 분석을 하였으나 돌연변이는 없었다.

환아는 임상소견 및 각종 검사 결과에서 유전성, 획득성, 약물에 의한 Fanconi 증후군을 배제할 수 있어 특발성 Fanconi 증후군에 동반된 신석회화증으로 생각된다.

한 글 요약

저자들은 3년 전부터 외반술과 동요성 보행을 보인 6세 남아에서 특발성 Fanconi 증후군에 동반된 신석회화증의 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Foreman JW, Roth KS. Human renal Fanconi syndrome-then and now. *Nephron* 1989;51:301-6.
- 2) Lee DB, Drinkard JP, Rosen VJ, Gonick HC. The adult Fanconi syndrome: observations on etiology, morphology, renal function and mineral metabolism in three patients. *Medicine*. 1972;51:107-38.
- 3) Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: a retrospective survey. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1016-21.
- 4) Alain B, Daniel GB. Inherited disorders of the renal tubule. In: Barry MB, Floyd CR, editors. *The kidney*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:1656-98.
- 5) deToni G. Remarks on the relations between renal rickets(renal dwarfism) and renal diabetes. *Acta Paediatr* 1933;16:479-84.
- 6) Debré R, Marie J, Cléret F, et al. Rachitisme tardif coexistant avec une nephrite chronique et une glycosurie. *Arch Med Enf* 1934;37:597-606.
- 7) Fanconi G. Die nicht diabetischen glykosurien und Hyperglykamien des alterm Kindes. *Jahrb kinderheilkd* 1931;133:257-300.
- 8) Norden AG, Lapsley M, Lee PJ, Pusey CD, Scheinman SJ, Tam FW, et al. Glomerular

- protein sieving and implications for renal failure in Fanconi syndrome. *Kidney Int* 2001;60:1885-92.
- 9) Thakker RV. Pathogenesis of Dent's disease and related syndromes of X-linked nephrolithiasis. *Kidney Int* 2000;57:787-93.
 - 10) Schurman SJ, Norden AG, Scheinman SJ. X-linked recessive nephrolithiasis: presentation and diagnosis in children. *J Pediatr* 1998;132:859-62.
 - 11) Carpenter TO. New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:443-66.
 - 12) Igarashi T, Hayakawa H, Shiraga H, Kawato H, Yan K, Kawaguchi H, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in patients with idiopathic low-molecular-weight proteinuria in Japan: is the disease identical to Dent's disease in United Kingdom? *Nephron* 1995;69:242-7.
 - 13) Akuta N, Lloyd SE, Igarashi T, Shiraga H, Matsuyama T, Yokoro S, et al. Mutations of CLCN5 in Japanese children with idiopathic low molecular weight proteinuria, hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Kidney Int* 1997;52:911-6.
 - 14) Hayama A, Uchida S, Sasaki S, Marumo F. Isolation and characterization of the human CLC-5 chloride channel gene promoter. *Gene* 2000;261:355-64.