

## 알포트 증후군 형제에서 동시에 발병된 급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염 2례

고려대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실\*, 서울대학교 의과대학 소아과학교실†

신혜경 · 김지희 · 유기환 · 홍영숙 · 이주원 · 김순겸 · 원남희\* · 정해일†

= Abstract =

### Alport Syndrome Associated with Poststreptococcal Glomerulonephritis in Brothers

Hye Kyoung Shin, M.D., Ji Hee Kim, M.D., Kee Hwan Yoo, M.D.  
Young Sook Hong, M.D., Joo Won Lee, M.D., Soon Kyum Kim, M.D.  
Nam Hee Won, M.D.\* and Hae Il Cheong, M.D.†

Department of Pediatrics and Pathology\*, College of Medicine, Korea University,  
Department of Pediatrics †, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Alport syndrome is the most common type of hereditary nephritis, and acute poststreptococcal glomerulonephritis(APSGN) is a common disease in children. We experienced the clinical and pathologic findings of Alport syndrome and APSGN in brothers of one family. Both patients presented with heavy gross hematuria and proteinuria. ASO titer was elevated in both cases, and the C3 level was reduced in one of the cases. In renal pathology, both showed characteristics of Alport syndrome as well as the glomerular changes of APSGN with hump-like subepithelial deposits by electron microscopy. These clinical observation indicated that the patients had APSGN superimposed on Alport syndrome, and that the episode of APSGN might exacerbate the clinical course of Alport syndrome. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2003;7:67-72**)

**Key Words :** Alport syndrome, Acute poststreptococcal glomerulonephritis

### 서 론

알포트 증후군은 유전성 신염 중 발생빈도가 높은 대표적 질환으로 대부분 성염색체 우성으로 유전되며, 진행성 사구체 신염의 임상경과를 보이는 질환으로 대부분 무증상적 혈뇨로 시작하여 단백뇨가 점차 심해지고 결국 신부전으로 진행하게 된다<sup>1)</sup>. 급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신

염(acute poststreptococcal glomerulonephritis; APSGN)의 경우 연쇄상 구균에 감염되고 1-2주 후에 발병하며 신염의 정도는 증상이 없는 경한 현미경적 혈뇨에서부터 급성 신부전에 이르기까지 다양한 임상양상을 특징으로 하는 질환이다<sup>2)</sup>.

국내외에서 여러 사구체 질환이 당뇨병성 신증<sup>3)</sup>, 전신성 홍반성 루푸스<sup>4)</sup>, 용혈성 요독 증후군<sup>5)</sup>, IgA 신병증<sup>6,7)</sup> 등 그 외 다른 전신질환에 동반되어 나타난 경우<sup>8,9)</sup>가 보고된 바 있지만 알포트 증후군과 APSGN의 두 질환이 동반되어 나타난 경우는 아직까지 보고된 바 없다. 저자들은 육안적 혈뇨를 주소로 내원한 형제에서 APSGN을 동반한 알포트 증후군으로 진단된 2례를 경험하

접수 : 2003년 3월 5일, 승인 : 2003년 4월 9일  
책임저자 : 유기환, 서울시 구로구 구로동길 97  
고려의대 구로병원 소아과  
Tel : 02)818-6126 Fax : 02)858-9396  
E-mail : guroped@korea.ac.kr

신체경 의 7인 : 감염 후 사구체 신염을 동반한 알포트 증후군

였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증 례 1

**환 아 :** 최○○, 6년 6개월, 남아

**주 소 :** 육안적 혈뇨

**과거력 및 현병력 :** 5년 전 육안적 혈뇨로 검사하여 방광 요관 역류 진단 받았으나 보호자 자의로 치료 중단하였고 그 후 여러 차례 반복되는 혈뇨 증상 있었으나 치료 없이 지내던 중 1주 전부터 기침 증상 보이다가 내원 4일 전부터 시작된 상기 주소로 본원에 내원하였다.

**가족력 :** 환자의 어머니가 수년간 신체 검사상 현미경적 혈뇨 지속되고 있으며 형은 반복되는 육안적 혈뇨의 병력이 있었다.

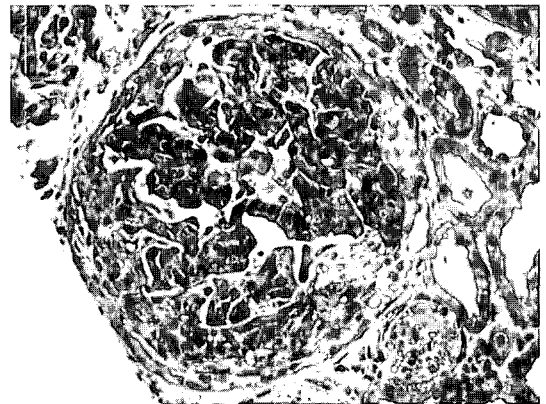
**이학적 소견 :** 호흡수 22회/분, 맥박 91회/분, 체온 36.5°C, 혈압 112/81 mmHg였고 영양 상태와 발육상태도 양호하였다. 흉부, 심장 및 복부 진찰에서 특이소견 없었으며 하지의 함요부종이나 다른 부위의 부종은 없었다.

**검사 소견 :** 말초혈액검사나 전해질검사는 정상 이었고 혈청검사상 칼슘 9.2 mg/dL, 인 6.5 mg/dL, 요소질소 50.2 mg/dL, 크레아티닌 2.3 mg/dL, 총단백량 6.6 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, 콜레스테롤 191 mg/dL였다. 요검사상 pH 5.0, 요비중 1.015, 단백뇨(++), 혈뇨(+++)이었다. 24시간 요 단백량은 7.0 g이었고 사구체 여과율은 38.4 mL/min/1.73m<sup>2</sup>였다. 혈청 C<sub>4</sub>는 24.5 mg/dL로 정상이었으나 C<sub>3</sub>는 22.8 mg/dL로 감소되어 있었고, ASO는 353 IU/mL으로 증가상태였다. ANA, hepatitis marker는 음성이었다. 복부 초음파상 양쪽 신장 실질에서 반향성이 증가되어 있었으나 Dimercaptosucc-innicacid(DMSA) scan과 배뇨성 방광 요도 조영술(Voiding cystourethrography; VCUg)는 모두 정상이었다.

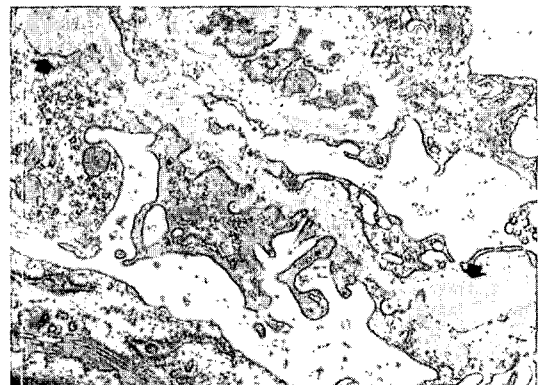
**병리학적 소견 :** 광학현미경적 소견상 Masson's trichrome 염색(Fig. 1)에서 상피세포의

증식으로 인하여 반월체(crescent) 형성과 전자현미경적 검사상 상피세포하 부위에 hump로 APSGN의 병리소견을 볼 수 있었으며 전자현미경적 검사(Fig. 2)상 사구체 기저막이 불규칙하게 비후되고 갈라져 있으며 lamina densa의 분열(splitting)로 알포트 증후군의 소견을 관찰할 수 있었다.

**치료 및 경과 :** 환아는 급속하게 혈청 크레아티닌이 3.0 mg/dL, 사구체 여과율이 16.4 mL/min/1.73m<sup>2</sup>까지 악화되는 소견 보였으나 ACE 억제제 및 이뇨제 등 대증적 치료 후 C<sub>3</sub>가 77.8



**Fig. 1.** Microscopically, there are marked proliferation of visceral and parietal epithelial cells, which form circumferential epithelial crescents and obliterate urinary space(Masson-trichrome stain, ×400).



**Fig. 2.** Electron microscopically, there are electron dense deposits, so called humps(black arrows) with lamellation of lamina densa(EM, ×12,000 red citrate and uranyl acetate stain).

mg/dL로 정상화 되었고 혈청 크레아티닌 1.3 mg/dL, 24시간 요 단백량은 3.0 g, 사구체 여과율은 42 mL/min/1.73m<sup>2</sup>까지 회복되어 퇴원하였으며 현재 단백뇨와 혈뇨는 여전히 지속되지만 신장기능은 정상으로 유지되는 상태로 ACE 억제제만 복용하고 있는 중이다.

**증 례 2**

**환 아 :** 최○○, 7년 10개월, 남아

**주 소 :** 육안적 혈뇨

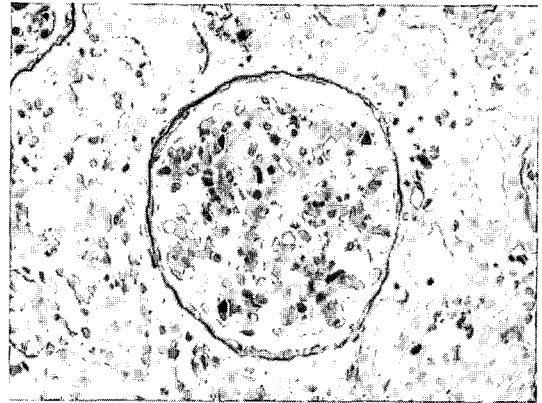
**과거력 및 현병력 :** 최근 2-3년 전부터 감기 후 약 1주 정도 후에 육안적 혈뇨가 약 4-5차례 반복하였고 최근 특별히 감기 증상 없었으나 내원 하루 전부터 상기 증상 발생하여 본원에 내원하였다.

**가족력 :** 증례 1 환자의 형이며 동생과 동시에 발병함.

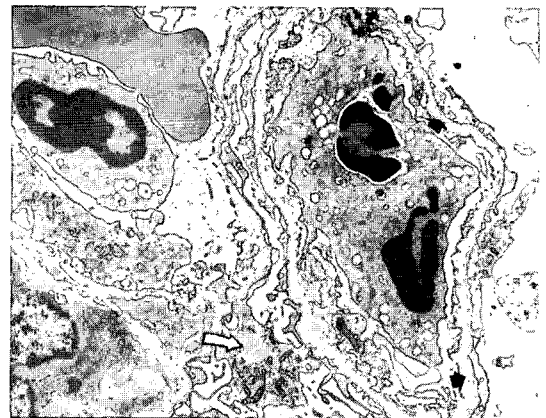
**이학적 소견 :** 호흡수 22회/분, 맥박 101회/분, 체온 36.8℃, 혈압 112/81 mmHg였고 영양 상태와 발육상태도 양호하였다. 흉부, 심장 및 복부 진찰에서 특이소견 없었으며 하지의 함요부종이나 다른 부위의 부종은 없었다.

**검사 소견 :** 말초혈액검사나 전해질 검사는 정상하였고 혈청검사상 칼슘 9.3 mg/dL, 인 6.3 mg/dL, 요소질소 10 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 총단백량 6.5 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 콜레스테롤 271 mg/dL였다. 요검사상 pH 5.0, 요비중 1.025, 단백뇨(+), 혈뇨(+++)이었다. 24시간 요 단백량은 3.0 g이었고 사구체 여과율은 73 mL/min/1.73m<sup>2</sup>였다. 혈청 C<sub>3</sub>는 102.0 mg/dL, C<sub>4</sub> 29.5 mg/dL로 정상이었으며 ASO 243 IU/mL으로 약간 증가상태였다. ANA, hepatitis marker는 음성하였고 복부 초음파, DMSA와 VCUG도 정상이었다.

**병리학적 소견 :** 신장 조직 검사상 광학현미경적 소견은 PAS 염색(Fig. 3)에서 메산지움의 증식을 보였고 모세혈관내에 호중구의 증가를 관찰할 수 있었다. 전자현미경적 검사(Fig. 4)상 사구



**Fig. 3.** Microscopically, there is no hypercellularity. Capillary walls and basement membranes are thin and single contoured. Mild mesangial widening and many intracapillary neutrophils are noted(PAS, ×200).



**Fig. 4.** Electron microscopically, the basement membranes shows irregular contour(black arrows) with lamellation of lamina densa and there are electron dense deposits(white arrow) in mesangial regions and subendothelial regions(EM, ×40,000 red citrate and uranyl acetate stain).

체 기저막이 불규칙하게 비후되고 갈라져 있었고 lamina densa의 분열(splitting)과 박층화(lamellation)의 알포트 증후군 소견을 보이고 있었으며 상피세포하 hump를 관찰할 수 있었다.

**치료 및 경과 :** 급성기에 ACE 억제제 및 대증적 치료 후 육안적 혈뇨는 호전되어 퇴원했지만 여전히 단백뇨와 혈뇨는 지속되는 상태로 신장기능은 정상으로 유지되어 ACE 억제제만 복용하면서 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

Alport 증후군은 소아에서 가장 흔한 유전성 신염<sup>10, 11)</sup>으로 성염색체 우성으로 유전되지만 상염색체 유전 또는 가족력이 없는 예들도 있다. 이 질환은 기저막(basement membrane)에 존재하는 제 IV형 collagen 유전자<sup>12)</sup>의 돌연변이에 기인하는 질환으로 임상증상은 무증상 현미경적 혈뇨<sup>13, 14)</sup>(5-6세경에 발병)를 보이다가 상기도 감염이나 운동 후에는 육안적 혈뇨의 재발을 보이며 서서히 진행하여 10대 말기-20대 말기에 신부전에 이른다. 신염이 진행됨에 따라 수년내에 단백뇨가 나타나게 되며, 때로는 약 30% 정도에서 신증후군의 증상을 보이기도 하며, 신장애가 점점 진행됨에 따라 결국 남자에게서는 거의 모든 환아가 말기 신부전으로 진행되어 예후가 불량하며, 이와 대조적으로 여자에게서는 신부전으로 잘 이행되지 않는다고 알려져 있다<sup>13, 14-16)</sup>.

Alport 증후군의 병리학적인 소견으로 광학현미경 소견<sup>17)</sup>은 특징적인 소견은 없으나 일반적으로 초기에 사구체는 정상이고 메산지움(mesangium)의 증식이 보이며 질환이 진행됨에 따라 모세혈관벽 비후, 진행성 사구체 경화증, 세뇨관 위축, 간질염증 및 섬유화, 비특이성 지질을 함유한 세뇨관 또는 간질세포인 포말(foam) 세포<sup>18, 19)</sup>를 볼 수 있다. 면역형광 현미경 소견은 대부분 경우에서 면역글로불린이나 보체의 침착은 존재하지 않는다. 특징적인 전자 현미경 소견이 진단에 중요하며 사구체 기저막이 불규칙하게 비후되고 갈라져 있고 lamina densa의 분열(splitting)과 박층화(lamellation)을 보이며 또한 사구체 기저막의 심한 쇄액과 때때로 모세혈관벽의 파열을 동반하기도 하고 메산지움에 작고 분산되어 있는 전자 고밀도 침착이 존재한다<sup>20, 21)</sup>.

급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염<sup>2)</sup>은 감염 후 1-2주 후에 사구체 신염의 증상이 나타나는데 신염의 정도는 증상이 없는 경한 현미경적

혈뇨에서부터 부종, 고혈압, 육안적 혈뇨 등 다양한 양상으로 나타난다. 혈액검사소견상 대부분에서 ASO의 증가, C<sub>3</sub>의 감소를 볼 수 있다. 병리학적인 소견으로 광학현미경상 사구체가 커져 있고 메산지움 세포의 증식과 다형핵 백혈구의 침윤을 보이며 심한 경우 반월체 형성 및 신간질의 염증 반응을 나타내기도 하지만 특징적으로 전자현미경상 상피하 부위에 전자 고밀도 침착(electron-dense deposit)으로 hump를 형성한다.

본 증례의 환아들은 육안적 혈뇨를 주소로 내원하여 증례 1의 환아에서 ASO의 증가 및 C<sub>3</sub>의 감소를 관찰할 수 있었고 증례 2의 환아에서는 ASO의 약간의 증가가 있었으나 C<sub>3</sub>는 정상이었고 두 환아 모두 신장 조직 병리검사상 알포트 증후군의 소견과 APSGN에서 볼 수 있는 상피세포하 hump가 있는 것으로 미루어 증례 1 환아는 알포트 증후군과 APSGN, 증례 2 환아는 알포트 증후군과 회복기(resolving stage)의 APSGN이 동시에 발병한 것으로 보였다.

Proesmans<sup>5)</sup>는 용혈성 요독 증후군에 동반하여 급성 사구체 신염이 나타난 경우를 보고하였고 김 등<sup>6)</sup>과 Masutani 등<sup>7)</sup>의 연구에서 IgA 신병증에 병발하여 급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염이 나타난 사례가 있었으며 그 외 당뇨병성 신증이나 전신성 홍반성 루푸스 등의 질환에 사구체 신염이 동반된 보고<sup>3, 4, 8)</sup>가 있었으나 본 증례에서와 같이 알포트 증후군과 APSGN의 병리적인 소견을 모두 만족시키는 증례에 관한 보고는 찾아볼 수 없었다. APSGN이 다른 신질환에 미칠 수 있는 영향에 대한 연구에 대해서 Masutani 등<sup>7)</sup> 급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염이 IgA 신병증을 더욱 악화시켰을 가능성을 제시했다. 그러나 본 증례에서와 같이 연쇄상 구균 감염이 알포트 증후군의 악화 인자가 되는지에 대한 보고는 찾아볼 수 없었으며 단지 연쇄상 구균의 감염이 알포트 증후군을 더욱 악화시켰을 것이라 예측된다.

알포트 증후군의 치료방법은 현재까지 특별한

것은 알려져 있지 않으며<sup>13)</sup>, 남자에게서는 결국엔 신부전으로 진행하게 되는데 동물 모델에서 ACE 억제제의 장기적인 효과가 보고되어 있으며 임상에서도 Proesmans 등<sup>22)</sup>, Camacho 등<sup>23)</sup>은 단백뇨가 있는 알포트 증후군 환자에서 ACE 억제제 투여 후 단백뇨가 감소하는 것을 보고하였고 Callis 등<sup>24)</sup>은 신부전으로 진행되는 알포트 증후군 환자에서 cyclosporine A의 투여로 신부전의 악화를 억제하였다고 보고하고 있으나 유일한 치료법은 신이식<sup>25)</sup>이다.

일반적으로 남자에게서, 가족력이 있는 경우에, 어린 나이 일수록, 청력 및 눈의 장애가 심할수록, 그리고 사구체 기저막의 비후가 심할수록 예후는 더욱 불량하다고 알려져 있다<sup>21)</sup>. 급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염의 치료 또한 주로 대증적 치료로 심하지 않은 부종이나 고혈압에서는 이뇨제와 항고혈압제, ACE 억제제도 투여하며 소아에서는 예후가 아주 좋아 95% 이상에서 완전한 회복을 보이며 소수에서 단백뇨, 현미경적 혈뇨, 고혈압 등이 지속될 수 있다고 알려져 있다. 본 환자들에서는 기저질환으로 알포트 증후군이 있는 상태에서 APSGN의 동반으로 일시적으로 악화되었다가 회복되었으나 현재는 현미경적 혈뇨, 단백뇨만 지속되는 상태로 두 형제 모두 가족력이 있고 어린 나이에 발병하여 예후는 더욱 불량하리라 생각된다.

### 한 글 요 약

알포트 증후군은 유전성 신염 중 발생빈도가 높은 대표적 질환이며 급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염은 연쇄상 구균에 감염되고 1-2주 후에 발병하며 증상이 없는 경한 현미경적 혈뇨에서부터 급성 신부전에 이르기까지 다양한 임상 양상을 특징으로 하는 질환이다.

급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염이 알포트 증후군에 미칠 수 있는 영향에 대해서는 알려진 바 없으나 저자들은 육안적 혈뇨를 주소로 내

원한 형제에서 신생검을 시행하여 급성 연쇄상 구균 감염 후 사구체 신염과 동반된 알포트 증후군으로 진단된 2례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Bergstein JM. Alport syndrome. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed, Philadelphia: WB Saunders Co., 2000:1580-1.
- 2) Bergstein JM. Acute poststreptococcal glomerulonephritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed, Philadelphia: WB Saunders Co., 2000:1581-2.
- 3) Curioni S, Ferrario F, Rastaldi MP, Colleoni N, Colasanti G, D'Amico G. Anti-GBM nephritis complicating diabetic nephropathy. J Nephrol 2002;15:83-7.
- 4) Dube GK, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Appel GB, D'Agati VD. Minimal change disease in systemic lupus erythematosus. Clin Nephrol 2002;57:120-6.
- 5) Proesmans W. Haemolytic uraemic syndrome superimposed on acute glomerulonephritis. Pediatr Nephrol 1996;10:679.
- 6) 김영균, 이준호, 한혜원, 하일수, 정해일, 최 용. IgA 신병증에 병발한 급성 연쇄상구균 감염 후 사구체신염. 대한소아신장학회지 2000;4:154-60.
- 7) Masutani K, Mizumasa T, Iwanaga T, Shinozaki M, Yanagida T, Kashiwagi M, et al. Superimposition of post-streptococcal acute glomerulonephritis on the course of IgA nephropathy: predominance of Th1 type immune response. Clin Nephrol 2002;58:224-30.
- 8) Thitiarchakul S, Lal SM, Luger A, Ross G. Goodpasture's syndrome superimposed on membranous nephropathy. A case report. Int J Artif Organs 1995;18:763-5.
- 9) Suga T, Endoh M, Miura M, Tomino Y, Nomoto Y, Sakai H. Two cases of acute poststreptococcal glomerulonephritis superimposed on rheumatoid arthritis. Tokai J Exp Clin Med 1984;9:291-6.

- 10) Kashtan CE, Michael AF. Alport syndrome. *Kidney Int* 1996;50:1445-63.
- 11) Spear GS. Hereditary nephritis(Alport syndrome)-1983. *Clin Nephrol* 1984;21:3-6.
- 12) Kashtan CE. Clinical and molecular diagnosis of Alport syndrome. *Proc Assoc Am Physicians* 1995;107:306-13.
- 13) Gubler M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzales G, Perrin D, et al. Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1981;70:493-505.
- 14) Grunfeld JP. The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 1985;27:83-92.
- 15) Rumpelt HJ. Hereditary nephropathy(Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations. *Clin Nephrol* 1980;13:203-7.
- 16) Kaufman DB, McIntosh RM, Smith FG, Vernier RL. Diffuse familial nephropathy: a clinicopathological study. *J Pediatr* 1970;77:37-47.
- 17) Habib R, Gubler MC, Hinglais N, Noel LH, Droz D, Levy M, et al. Alport's syndrome: experience at Hopital Necker. *Kidney Int Suppl* 1982;11:S20-8.
- 18) Churg J, Sherman RL. Pathologic characteristics of hereditary nephritis. *Arch Pathol* 1973;95:374-9.
- 19) Spear GS. Pathology of the kidney in Alport's syndrome. *Pathol Annu* 1974;9:93-138.
- 20) Bernstein J. The glomerular basement membrane abnormality in Alport's syndrome. *Am J Kidney Dis* 1987;10:222-9.
- 21) Hinglais N, Grunfeld JP, Bois E. Characteristic ultrastructural lesion of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis(Alport's syndrome). *Lab Invest* 1972;27:473-87.
- 22) Proesmans W, Knockaert H, Trouet D. Enalapril in paediatric patients with Alport syndrome: 2 years' experience. *Eur J Pediatr*. 2000;159:430-3.
- 23) Camacho Diaz JA, Gimenez Llorca A, Garcia Garcia L, Jimenez Gonzalez R. Long-term effect of angiotensin-converting inhibitors in children with proteinuria. *An Esp Pediatr* 2001;55:219-24.
- 24) Callis L, Vila A, Carrera M, Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999;55:1051-6.
- 25) Hayes DK, Majeski JA, Alexander JW, Rajagopalan PR, Fitts CT, First MR, Munda R, Fidler JP. Renal transplantation in Alport's syndrome. *Am Surg* 1985;51:414-7.