

신생아 Bartter 증후군 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, 을지병원 소아과*

유정민 · 이주훈 · 한혜원* · 박영서

= Abstract =

A Case of Neonatal Bartter Syndrome

Jeong Min Ryu, M.D., Joo Hoon Lee, M.D.

Hye Won Han, M.D.* and Young Seo Park, M.D.

*Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine,
Department of Pediatrics*, Eul Ji University, School of Medicine, Seoul, Korea*

Bartter and Bartter-like syndromes, which include classic Bartter syndrome(type III), neonatal Bartter syndrome(type I, II or IV) and Gitelman syndrome, are autosomal - recessively inherited renal tubular disorders characterized by hypokalemic metabolic alkalosis, salt wasting and normal to low blood pressure. Neonatal Bartter syndrome is characterized by intrauterine polyhydramnios, premature delivery, life-threatening episodes of fever and dehydration, subsequent failure to thrive, and severe hypercalciuria with nephrocalcinosis and osteopenia. It is caused by mutations in NKCC2(type I), ROMK(type II) or BSND(type IV) genes. If diagnosed and treated early, the progression to renal failure can be prevented and catch-up growth and normal development are achieved. We report here a 6 month-old infant with neonatal Bartter syndrome who presented with hypokalemic metabolic alkalosis, polyhydramnios and premature delivery, persistent high fever and dehydration, failure to thrive, hypercalciuria, and nephrocalcinosis. He received indomethacin and potassium chloride per os and showed catch-up growth and normal developmental profile at 19 months of age. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2005;9:255-262**)

Key Words : Bartter syndrome, Neonate, Hypokalemic metabolic alkalosis, Hypercalciuria

서 론

1962년 Bartter 등[1]은 심각한 저칼륨성 대사성 알칼리증, 소변내 칼륨과 프로스타글란딘(PGE 2)의 배설 증가, 2차성의 혈장 레닌과 알도스테론의 상승과 정상 혈압, 방사구체 기관(juxtaglomerular apparatus)의 비대, 외부 안지

오텐신 II 투여시 혈관반응의 상대적 감소를 보이는 두 명의 환자에 대하여 보고하였다. 일반적으로 “Bartter 증후군” 또는 “Bartter-유사 증후군”이란 저칼륨혈증, 저염소혈증과 대사성 알칼리증, 고레닌혈증, 정상혈압, 소변내 나트륨, 칼륨, 염소의 배설 증가 등을 보이는 신 세뇨관 수송장애를 보이는 질환을 말한다.

1980년대에 Syeberth 등[2,3]이 신생아에서 양수과다증, 조산, 심한 탈수와 발열, 성장지연, 고칼슘뇨증, 신 석회화 등을 보이는 환아를 hyperprostaglandin E syndrome으로 보고하였는데, 이와 같이 신생아기부터 심한 임상 양상을

접수 : 2005년 9월 14일, 승인 : 2005년 10월 6일
책임저자 : 박영서, 서울특별시 송파구 풍납2동 388-1
울산의대 서울아산병원 소아과
Tel : 02)3010-3390 Fax : 02)473-4725
E-mail : yspark@amc.seoul.kr

보이는 Bartter 증후군을 신생아 Bartter 증후군이라고 한다. 고전적인 Bartter 증후군도 양수 과다증과 조산의 병력이 있을 수 있으나, 임상양상이 영아기와 소아기에 나타나고 신생아 Bartter 증후군보다는 경하다.

Gitelman 증후군의 경우는 청소년기 혹은 성인에서 저칼슘뇨증과 저마그네슘 혈증을 같이 보이므로 감별할 수 있다[4]. 국내에서는 성인 1례 및 소아 3례 등의 Bartter 증후군 증례의 보고가 여러 차례 있었으나 영아기에 진단하여 치료를 시작한 신생아 Bartter 증후군의 보고는 없었다.

저자들은 심한 양수과다증과 태아곤란증으로 응급제왕절개술로 태어난 후 원인을 알 수 없는 반복되는 발열, 탈수, 성장부진과 신석회화가 있어 서울아산병원에 내원한 6개월의 영아에서 신생아 Bartter 증후군을 임상적으로 진단하고, 적절한 치료로 증상의 호전을 보인 1례를 보고하고자 한다.

증 례

환 아 : 임○○, 6개월, 남아

주 소 : 출생 후 지속되는 간헐적인 발열, 성장 부진

출생력 및 과거력 : 재태연령 24주부터 심한 양수 과다증이 발견되어 한달에 한번 1-2 L의 양수천자를 시행하였다. 재태연령 35주 3일에 태아곤란증을 보여 제왕절개로 태어났으며 출생 체중은 1,985 g이었다.

가족력 : 선천성 기형이나 신장질환의 가족력은 없었으며, 어머니가 임신성 당뇨가 있었다.

현병력 : 출생 후 식이곤란과 황달, 발열로 신생아 중환자실에서 입원 치료받고 퇴원하였으며, 이후에도 체중이 잘 늘지 않고 38℃ 이상의 발열이 간헐적으로 지속되어 생후 6주경 다시 입원하였다. 신장초음파 검사 결과 신수질 석회화가 발견되어 hydrochlorothiazide를 복용하기 시작하였으며, 발열이 호전되어 퇴원하였으나 이후에도

발열 지속되어 입원치료를 반복하였으며 신수질 석회화 및 고칼슘뇨증에 대한 검사 위하여 본원 소아과로 전원되었다.

계통적 병력 : 발열이 있었고 기침과 가래가 동반되었다. 잘 먹지 않았고 구토가 있었다. 설사는 동반되지 않았다. 소변 양은 줄지 않았고 배뇨통이나 육안적 혈뇨는 동반되지 않았다.

진찰 소견 : 혈압은 103/72 mmHg, 체온은 38.8℃, 맥박수는 분당 160회, 호흡수는 분당 48회이었고, 키는 68.2 cm(10-25 백분위수), 몸무게는 5.3 kg(<3 백분위수) 두위는 40.7 cm(<3 백분위수)이었다. 환아는 만성적으로 아파 보였으며 대천문이 함몰되어 있었다. 전반적인 얼굴모양은 삼각형의 인상을 주었고, 이마가 약간 돌출되어 보였고 귀가 크고 입이 약간 처져 보였다. 결막은 창백하였고, 양측 안와가 함몰되었다. 흉곽은 대칭적으로 팽창하였으며, 호흡음은 깨끗하고, 심음은 규칙적이었으며 좌측 흉골연과 폐동맥 판막 부위에서 제2도의 수축기 잡음이 청진되었다. 복부는 부드러웠고, 장음은 정상적으로 들렸으며 간과 비장은 만져지지 않았다. 사지에 기형은 없었으며, 피부 긴장도는 떨어져 있었고 근긴장도는 정상이었으나 목을 가누지 못하였다.

검사 소견 : 출생시 산전 양수 전해질검사는 시행되지 않았으며, 응모막 응모 염색체 핵형 검사는 정상이었다. 입원 당시 말초혈액검사상 혈색소 13.1 g/dL, 백혈구 18,700/mm³, 혈소판 455×10³/mm³이었으며, 동맥혈 가스 분석상 pH 7.55, 이산화탄소 분압 33.1 mmHg, 중탄산염 29.1 mEq/L, 염기과다분은 +6.5 mEq/L이었고, 혈청 나트륨(Na) 133 mEq/L, 칼륨(K) 2.2 mEq/L, 염소(Cl) 92 mEq/L로 저칼륨혈증과 대사성 알칼리증 소견을 보였다. 혈청 칼슘(Ca)과 인은 각각 9.2/4.1 mg/dL로 정상 소견이었으며, 마그네슘도 1.71 mEq/L로 정상소견 보였다. 혈중요소질소/크레아티닌 4.0/0.2 mg/dL, 혈청 단백/알부민 5.7/3.1 g/dL로 정상이었고, 간기능도 정상이었다. 요검사 소견상 요비중은 1.015, 단백뇨 및

혈뇨는 없었으며, 요 전해질은 Na/K/Cl 13/27.3/10 mEq/L, 혈청 오스몰 농도는 251 mOsm/kgH₂O였다. 혈장 레닌 활성도는 >20 ng/mL/hr (0.68-1.36 ng/mL/hr), 혈청 알도스테론은 1,086 pg/mL(35.7-240 pg/mL)로 증가되어 있었고, 24 시간 소변 칼슘배설량은 6.4 mg/kg/일로 증가되어 있었고, 칼슘/크레아티닌 비는 0.56으로 95 백분위수에 해당하였으며, transtubular potassium gradient(TTKG)는 18.2로 증가되어 있었다.

방사선 소견 : 신장 초음파상 신 수질에 다발성의 작은 석회화가 관찰되었고(Fig. 1), DMSA 스캔은 정상이었다. 청각유발 뇌간 전위반응검사는 정상이었다.

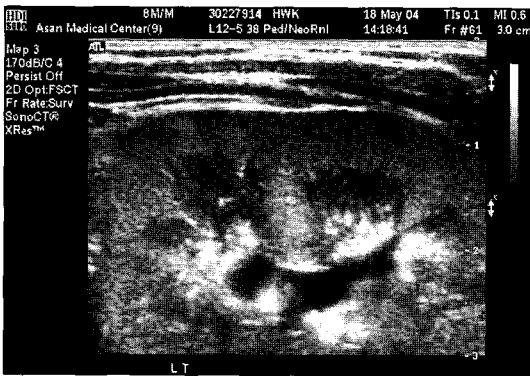


Fig. 1. Renal ultrasonography of the neonatal Bartter syndrome patient shows multiple calcifications in medulla.

Table 1. The Serial Measurement of Serum Electrolytes of the Patient with Neonatal Bartter Syndrome(Unit : mmol/L)

	Na	K	Cl	pH	PCO ₂	HCO ₃ ⁻
6 Mo : HD#1	133	2.2	92	7.55	33.1	29.1
HD#2	138	3.0	99			
HD#7	138	2.8	101	7.46	40.1	29.3
HD#11	145	4.5	110			
7 Mo	142	3.7	107			
8 Mo	143	3.7	107			
12 Mo	139	3.6	102			
19 Mo	142	4.2	105			

Abbreviations : Na, sodium; K, potassium; Cl, chloride; Mo, months; HD, hospital day

치료 및 경과 : 38°C 이상의 고열과 저칼륨혈증이 지속되어 수액 정주 및 칼륨(5 mEq/kg/일), 인도메타신(2 mg/kg/일)의 경구 투여를 시작하였으며, 이후 열이 떨어지고 경구섭취량이 증가하면서 전신상태가 호전되어 제 9병일 수액 정주를 중단하였으나 다시 발열이 동반되어 제 11병일 인도메타신을 3 mg/kg/일로 증량하였다. 이후 열이 떨어지고 저칼륨혈증이 교정되어 제 16병일 퇴원하였고(Table 1), 현재 칼륨(1 mEq/kg/일) 및 인도메타신(2 mg/kg/일)을 경구로 투여하면서 13개월 이상 외래 추적관찰 중이며, 발열 없이 정상 혈청 전해질 소견을 보이면서 따라잡기성장을 보이고 있다(Fig. 2).

고 찰

신생아 Bartter 증후군 환아에서 출생 전 양수 과다증과 조산이 동반되는데, 이는 자궁 내에서의 다뇨에 의하여 재태연령 24-30주 사이에 생기고, 하루 소변량이 많게는 12-50 mL/kg/hr까지 보고되며, 생후 4-6주까지도 많은 양의 소변이 지속될 수 있다. 과거에는 양수 내 염소 농도로 산전 진단을 하기도 했었는데, 흥미롭게도 양수의 Na, K, Ca, PGE₂ 농도는 정상이라고 알려져 있다[5]. 본 증례의 환아에서는 태원에서의 산전관리 시에 신생아 Bartter 증후군을 의심하지 않았었기 때문에 양수 전해질 검사는 시행하지 않았으며, 생후 6개월경 분원 내원시 전반적인 탈수 소견에 비하여 소변량은 감소되지 않는 소견을 보였다(5.6 mL/kg/hr).

신생아 Bartter 증후군 환아들에게서는 특징적인 얼굴 모양이 나타나는데, 말라있고 돌출된 이마와 귀, 큰 눈, 역 삼각형의 얼굴모양, 처진 입 [6-8] 등이다. 사시도 자주 나타난다[7]. 본 증례 환아의 전반적인 얼굴모양은 역 삼각형의 인상을 주었고, 귀가 크고 입이 약간 처져 보였다. 눈은 쌍꺼풀지지 않았으며 크지 않았는데 이는 백인종과 다른 인종적인 차이가 있음을 고려해야 할 것

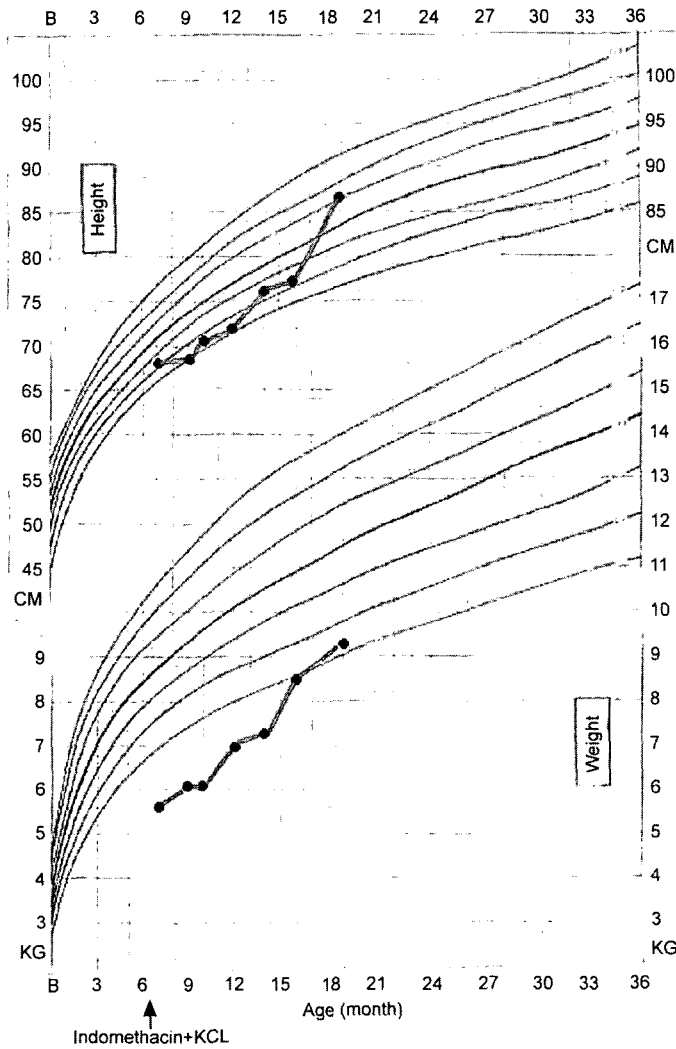


Fig. 2. The growth curve of the patient shows increase in body weight and catch-up growth after indomethacin administration.

Table 2. Genetics of Bartter Syndrome

Syndrome	Inheritance	Gene loci	Symbols	Gene product	
Neonatal	Type I	AR	15q15-21	SLC12A1(BSC1, NKCC2)	Na-K-2Cl cotransporter
	Type II	AR	11q24-25	KCNJ1	Renal outer medullary potassium channel(ROMK)
	Type IV	AR	1p31	BSND	Barttin(β -subunit of ClC-Kb)
Classic	Type III	AR	1p36	CLCNKB	Renal chloride channel(ClC-Kb)

Abbreviation : AR, autosomal recessive inheritance

으로 생각된다.

라, 각 질환과 연관된 신세뇨관 수송 단백질의 최근 분자유전학적 진단 기법이 발전함에 따라 유전자가 밝혀져 제 I-IV형 Bartter 증후군으로

구분하게 되었는데, 이들은 모두 상염색체 열성의 유전 방식을 취하는 것으로 생각되며(Table 2), 영양막(trophoblast) DNA 분석으로 조기 진단이 가능하다[9].

Na-K-2Cl cotransporter(NKCC2)는 헨레고리의 굽은 상행각의 자유면막(apical membrane)에 분포해 있으면서 여과된 Na 재흡수의 20-30%를 담당한다. 따라서, 이 단백질의 기능이상으로 염분소실, 세포외액 감소, 레닌과 알도스테론의 증가, 고칼슘뇨증, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증, 고프로스타글란딘혈증 등이 동반된다(제 I형). Renal outer medullary potassium channel (ROMK)도 굽은 상행각의 자유면막에 분포해 있으면서 칼륨을 분비하여 굽은 헨레고리관에서 Na-K-2Cl 활성화에 필요한 칼륨을 재이용하도록 하므로, 이 단백질에 변이가 있을 경우 신 세뇨관 내강의 칼륨농도 저하로 인하여 지속적인 Na-K-2Cl cotransporter 활성화에 제약을 받게 된다(제 II형). ClC-Kb 염소 통로는 굽은상행각의 기저외측막(basolateral membrane)에 분포하며 Na-K-2Cl cotransporter를 통하여 세포내로 들어온 Cl⁻가 혈액으로 흡수되는 통로이다. 따라서 이 단백질의 기능상실도 같은 결과를 갖고 온다(제 III형). 제 IV형은 여러 염소통로의 공통된 β -subunit인 barttin의 기능상실이 원인으로 신 내이에서 endolymph의 분비에 관여하는 염소통로에도 이상이 오므로 감각 신경성 난청을 동반한다[6, 10].

I형, II형, IV형이 신생아기 Bartter 증후군에 해당되며, 제 III형이 고전적 Bartter 증후군에 해당된다. 일반적으로 이른 신생아기에 심한 염분소실, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증을 보이면 제 I형 신생아 Bartter 증후군에 속한다고 할 수 있으나[11-13], 본 증례에서는 환자의 경제적 문제로 유전자 검사를 시행하지 못하였다. 다른 전신적인 임상양상으로는 고칼슘뇨증으로 인한 골소증(osteopenia), 발열, 분비성 설사, 경련발작, 감염에 대한 감수성 증가, 성장부진 등이 있다.

본 환자에서도 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증, 고레닌혈증 및 혈청 알도스테론의 증가, 고칼슘뇨증, 신석회화를 보였으나 경련발작의 병력은 없었고 골소증의 소견은 없었다.

이 질환은 현재까지 근본적인 치료가 불가능한 질환이나, 칼륨 보충(KCl, 10 mEq/kg/일), 칼륨-보존성 이뇨제(spironolactone), 프로스타글란딘 합성 억제제(인도메타신, 1-3 mg/kg/일) 등의 병합 요법으로 성공적인 결과를 보인다. 전에는 전해질 이상 또는 감염 등으로 인해 급사하는 경우가 많아 장기적인 예후를 알기가 힘들었으나, 프로스타글란딘 합성 억제제를 사용한 이후 예후가 많이 좋아졌다. 프로스타글란딘(PGE₂)의 증가는 염분소실, 만성적인 저칼륨혈증과 안지오텐신 파다로 인하여 2차적으로 생기는 것으로, 신장을 포함한 전신에서 cyclooxygenase(COX)의 활성이 증가하여 발생하는 것으로 알려져 있는데[14-16], PGE₂가 발열, 구토, 설사 등의 전신증상과 더불어 다시 염분과 수분소실을 일으키며, 레닌의 생성을 자극함으로써 악순환을 하게되므로, COX 억제제인 인도메타신이 이 악순환을 유의하게 감소시켜 준다. 적극적인 치료에도 불구하고 저칼륨혈증이 완전히 교정되기는 힘들지만 환아는 임상적으로 정상적인 전신상태를 유지할 수 있다. 하지만 치료를 게을리 하면 만성신부전으로 서서히 이행할 수 있다. 본 증례에서도 경구 염화칼륨과 인도메타신 투여 후 혈청전해질이 정상화되었고, 환자의 신기능은 정상으로 유지되었다(Table 1).

성장지연은 거의 모든 신생아 Bartter 증후군 환자에서 나타나는데[17-21], 인도메타신의 투여로 성장의 증가를 가져온다고 보고되었고[17, 22, 23], 일반적으로 만족할만한 증세의 호전과 따라잡기성장을 보여, 골연령과 역연령이 일치하였으며 정상 지능과 정상 사춘기 발달을 보였다[17]. Seidel 등[21]은 8명의 따라잡기성장을 보인 신생아 Bartter 증후군 환아들을 보고했는데, 모두 2세 이전에 치료를 시작했던 환아들이었다. 본

유정민 외 3인 : 신생아 Bartter 증후군 1례

증례에서의 환아 역시 생후 6개월 경부터 인도메타신 투여를 시작하여 따라잡기성장을 보이기 시작하였다.

Na-K-2Cl 활성으로 신세뇨관 내의 양전하가 유지되어야 굵은 헨레고리관에서 여과된 칼슘의 25%의 재흡수가 일어날 수 있기 때문에 이 수송 단백질의 변이가 고칼슘뇨증과 저칼슘혈증을 초래하며[4], 또한 PGE2가 1,25-dihydroxy vitamin D의 농도를 높임으로써 고칼슘뇨증을 지속시킨다고 알려져 있는데, 인도메타신은 혈중 1,25-dihydroxy vitamin D 농도를 낮춤으로써 고칼슘뇨증을 지속적으로 감소시키지만, 일단 정착된 신석회화는 되돌릴 수 없다. Matsumoto 등[24]은 4명의 신생아기 Bartter 증후군 환자의 신장 초음파 추적검사를 한 결과 3명의 영아에서는 신석회화의 완전 소실이 있었으나, 청소년기에 인도메타신 투여를 시작했던 환아에서는 호전을 보이지 않아, 신석회화는 완전히 정착되기 이전의 발병 초기에만 인도메타신에 반응이 있을 것이라고 이야기했다. 본 증례의 환아에서도 신 석회화에 대해서는 추후 신장 초음파의 추적 검사가 필요할 것으로 생각된다.

인도메타신은 비선택적인 COX 억제제로서 구역, 구토, 복통, 소화성 궤양, 혈액응고장애, 조혈장애, 간독성 등의 부작용에 주의하여야 하며, 이른 신생아기에 인도메타신을 투여할 경우에는 궤사성 장염이 발생할 수 있다[4]. 동맥관 개존의 신생아들에게 인도메타신 투여시 장 천공이나 궤사성 장염 등의 부작용이 보고되었으나, 모두 29주 미만의 미숙아들이었고[25, 26], 동맥관 개존이 있는 신생아에게 투여시 인도메타신 연관 신 독성이 15% 까지 보고되었으며[27], Akima 등[28]은 30주 미만의 동맥관 개존 환자 54명에 대한 환자 대조군 연구에서 인도메타신을 투여한 군에서 투여 후 제2일, 제7일에 유의하게 사구체 여과율이 감소하였음을 보고하였다.

또한 Vaisbich 등[29]은 인도메타신을 장기 투여받은 12명의 소아 Bartter 증후군 환아들에서

위장관 합병증과 신장 합병증을 보고하였는데, 위장관 합병증으로는 위 내시경 소견에서 천공과 위장결장누공을 동반한 위궤양 2명, 단순 위궤양 1명, 위염이 3명 발견되었고, 이 경우 증상과 내시경 소견의 상관관계가 없으므로 위장관 증상이 경미하거나 없다고 할지라도 정기적인 위장관 내시경을 시행할 것을 제안하였으며, 신장 합병증으로는 진단 당시 보다 사구체 여과율이 감소한 경우가 12명 중 3명으로, 이 중 두 명에서 80 mL/min/1.73m² 이하로 감소하였다. 본 증례의 환아에서는 아직까지 특별한 부작용은 없는 것으로 보이나, 추후 정기적인 위장관 검사 및 신기능 검사의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다. 최근 인도메타신의 대체제로서 선택적 COX-2 억제제(rofecoxib)를 Bartter 증후군 환아에게 투여하였을 때 상등한 효과와 유의하게 적은 합병증의 보고들이 나오고 있는데[30-32], 아직 대규모의 연구가 필요한 실정이다.

한 글 요약

신생아 Bartter 증후군 환아를 조기에 진단하고 조기에 치료하는 것은 정상 성장과 발달을 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 고칼슘뇨증과 신석회화의 진행을 막고 만성신부전으로의 이행을 예방할 수 있어 중요하다. 이에 저자들은 생후 6개월에 진단하고 인도메타신과 경구칼륨투여로 증상의 호전을 보인 신생아 Bartter 증후군 1례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC. Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. Am J Med 1962;33:811-28.
- 2) Seyberth HW, Koniger SJ, Rascher W, Kuhl PG, Schweer H. Role of prostaglandins in hyperprostaglandin E syndrome and

- in selected renal tubular disorders. *Pediatr Nephrol* 1987;1:491-7.
- 3) Seyberth HW, Rascher W, Schweer H, Kuhl PG, Mehls O, Scharer K. Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome. *J Pediatr* 1985;107:694-701.
 - 4) Rodriguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315-27.
 - 5) Proesmans W, Massa G, Vanderberghe K, Assche AV. Prenatal diagnosis in Bartter syndrome. *Lancet* 1987;1:394.
 - 6) Landau D, Shalev H, Ohaly M, Carmi R. Infantile variant of Bartter syndrome and sensorineural deafness: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet* 1995; 59:454-9.
 - 7) Madrigal G, Saborio P, Mora F, Rincon G, Guay-Woodford L. Bartter syndrome in Costa Rica: a description of 20 cases. *Pediatr Nephrol* 1997;11:296-301.
 - 8) James T, Holland NH, Preston D. Bartter syndrome: typical facies and normal plasma volume. *Am J Dis Child* 1975;129:1205-7.
 - 9) Konrad M, Leonhardt A, Hensen P, Seyberth HW, Kockerling A. Pre- and post-natal diagnosis of hyperprostaglandin E syndrome following molecular diagnosis from amniocytes. *J Am Soc Nephrol* 1997;8: 90A.
 - 10) Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nature Genet* 2001;29:310-4.
 - 11) Betinelli A, Casari G, Mastroianni N, Ciarmatori S, Leozappa G, De Logu A, et al. Atypical cases of the hypercalciuric variant of Bartter syndrome: importance of molecular diagnosis. *Pediatric Nephrol* 1997;11:C49.
 - 12) Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, Di Pietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996;13:183-8.
 - 13) Williams MP, Jones CL, Johnstone LM, Walker RG, McCredie DA, Powell HR. An extreme example of the neonatal form of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:496-7.
 - 14) Nusing RM, Seyberth HW. The role of cyclooxygenases in furosemide-like salt losing the hyperprostaglandin E syndrome. *Acta Physiol Scand* 2004;181:523-8.
 - 15) Stahl MM, Vaara I, Hedner P, Ekman R. Vasoactive peptides in Bartter's syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;23:80-3.
 - 16) Senba S, Konishi K, Saruta T, Ozawa Y, Kato Z, Awagasaki Y, et al. Hypokalemia and prostaglandin overproduction in Bartter's syndrome. *Nephron* 1984;37:257-63.
 - 17) Verberckmoes R, Van Damme B, Clement J, Amery A, Michelsen P. Bartter's syndrome with hyperplasia of renomedullary cells. Successful treatment with indomethacin. *Kidney Int* 1976;9:302-7.
 - 18) Restrepo De Rovetto C, Welch TR, Hug G, Clark KE, Bergstrom W. Hypercalciuria with Bartter syndrome: evidence for an abnormality of vitamin D metabolism. *J Pediatr* 1989;115:397-404.
 - 19) Bowden RE, Gill JR Jr, Radfar N, Taylor AA, Keiser HR. Prostaglandin synthetase inhibitors in Bartter's syndrome: effect on immunoreactive prostaglandin E excretion. *JAMA* 1978;239:117-21.
 - 20) Proesmans W, Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Growth from birth to adulthood in a patient with the neonatal form of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 1988;2: 205-9.
 - 21) Seidel C, Reinalter S, Seyberth HW, Scharer K. Pre-pubertal growth in the hyperprostaglandin E syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;9:729-33.
 - 22) Gill JR Jr, Frohlich JC, Bowden RE, Taylor AA, Keiser HR, Seyberth HW, et al. Bartter's syndrome, A disorder characterised by high urinary prostaglandins and a dependence of hyperreninaemia on prostaglandin synthesis. *Am J Med* 1976;61:43-51

- 23) Dillon MJ, Shah V, Mitchell MD. Bartter's syndrome: 10 cases in childhood. Results of long term indomethacin therapy. *Q J Med* 1979;191:429-46.
- 24) Matsumoto J, Han BK, Restrepo de Rovetto C, Welch TR. Hypercalciuric Bartter syndrome: resolution of nephrocalcinosis with indomethacin. *AJR* 1989;152:1251-3.
- 25) Rajadurai VS, Yu VY. Indomethacin therapy in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1991;27:370-5.
- 26) Alpan G, Eyal F, Virogrow I. Localised intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in premature infants. *Eur J Pediatr* 1985;106:277-81.
- 27) Shaffer CL, Gal P, Random JL, Carlos RQ, Smith MS, Davy AM, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 2002;30:343-8.
- 28) Akima S, Kent A, Reynolds GJ, Gallagher M, Falk MC. Indomethacin and renal impairment in neonates. *Pediatr Nephrol* 2004;19:490-3.
- 29) Vaisbich MH, Fujimura MD, Koch VH. Bartter syndrome: benefits and side effects of long-term treatment. *Pediatr Nephrol* 2004;19:858-63.
- 30) Haas NA, Nossal R, Schneider CH, Lewin MAG, Ocker V, Holder M, et al. Successful management of an extreme example of neonatal hyperprostaglandin-E syndrome(Bartter's syndrome) with the new cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:249-51.
- 31) St Rose E, Ferrandiz M, Kiss M, Forre O, Vehe R, Higgins G, et al. Steady-state plasma concentrations of rofecoxib in children(ages 2-5 years) with juvenile rheumatoid arthritis(JRA). *Arthritis Rheum* 2001;44:S291.
- 32) Reinalter SC, Jeck N, Brochhausen C, Watzler B, Nsing RM, Seyberth HW, et al. Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 2002;62:253-60.