

## 국소성 분절성 사구체 경화증(FSGS)을 동반한 Cockayne 증후군 1례

고려대학교 의과대학 소아과학교실, 병리과학교실\*

신혜경 · 김건하 · 임형은 · 유기환 · 홍영숙 · 이주원 · 원남희\*

= Abstract =

### A Case of Cockayne Syndrome with Focal Segmental Glomerulosclerosis

Hye Kyung Shin, M.D., Gun Ha Kim, M.D., Hyung Eun Yim, M.D., Kee Hwan Yoo, M.D.  
Young Sook Hong, M.D., Joo Won Lee, M.D. and Nam Hee Won, M.D.\*

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

Cockayne syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by cachectic dwarfism, mental retardation, loss of facial subcutaneous adipose tissue, microcephaly and photosensitive dermatitis. It is associated with renal abnormalities characterized by hyalinization of glomeruli, atrophy of tubules and interstitial fibrosis. To our knowledge, this is the first report of a case of Cockayne syndrome with FSGS in Korea. A 7-year old boy was admitted for evaluation of hypertension and proteinuria, which were detected 2 month ago. He was followed for short stature(<3 percentile), mental retardation(IQ 55), strabismus and dental caries since 3 years ago. He also showed microcephaly, a bird-like face and relatively large hands and feet. Laboratory findings showed decreased creatinine clearance( $C_{Cr}$  76.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) and proteinuria(1,548 mg/day). Renal biopsy demonstrated focal segmental glomerulosclerosis of the hilar type with large hyaline deposits, moderate tubular atrophy and interstitial fibrosis. His cardinal features, mental retardation, and renal biopsy findings were consistent with Cockayne syndrome. We report here a very rare case of Cockayne syndrome with FSGS presenting with proteinuria and hypertension. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2007;11:100-105)

**Key Words :** Cockayne Syndrome, Focal segmental glomerulosclerosis, Hypertension

### 서    론

Cockayne 증후군은 흔하지 않은 상염색체 열성 유전 질환이다[1]. 이 증후군의 경우 왜소 조로 증(progeroid nanism)이라고 표현되는 특이한 외

모를 가지는데 신체 발육이 지연되어 키가 작고 마르며 소두증과 함께 얼굴의 피하지방이 감소하고 모발이 얇은 특이한 외모를 가지게 된다[2]. 지능저하, 광과민성 피부염, 신경전달성 청력장애, 충치 등의 치과적인 문제가 관찰되며 그 외에 신경학적, 내분비적, 신장학적 문제를 동반할 수 있다. 1936년 첫 사례[3] 이후 국외 사례가 보고되고 있으며, 국내에서도 제한적이지만 1977년 이후 사례가 보고 되고 있다[4]. Cockayne 증후군과 동반되어 나타나는 신장의 이상소견으로는 사구체의

접수 : 2007년 3월 20일, 승인 : 2007년 3월 30일  
책임저자 : 유기환, 서울시 구로구 구로동 80번지  
고려대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 02)2626-1227 Fax : 02)858-9363  
E-mail : guroped@korea.ac.kr

유리질화(hyalinization of glomeruli), 세뇨관의 위축(atrophy of tubules) 및 간질 내 섬유화(interstitial fibrosis)가 관찰되며[1], 급성 세뇨관 간질성 신염(acute tubulointerstitial nephritis) 소견이 나타날 수 있다[5, 6]. 국내에서는 신장학적 이상소견이 동반된 사례가 보고 된 바가 아직 없으며, 저자들은 소아에서 Cockayne 증후군과 동반된 국소 분절성 사구체 경화증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 아 :** 유○○, 남아, 7세

**주 소 :** 단백뇨

**현병력 :** 환아는 내원 2개월 전부터 거품뇨 있어 시행한 소변 검사상 단백뇨가 지속적으로 관찰되고 고혈압이 동반되어 내원하였다. 내원 당시 비특이적인 복부 통증을 호소하였으나 내원 이후 소실되었다.

**과거력 :** 재태기간 42주 3일, 출생 체중은 표준치 90백분위수 이상, 출생시 두위는 표준치 3백분위수 이하로 소두증을 보였고 신장과 체중은 정상 범위였으며 그 외 이상소견은 없었다. 환아는 4세경 표준치 3백분위수 이하의 저신장으로 진단 받아 지속적으로 성장호르몬 치료를 받고 있었으며, 5세경 한차례의 경련이 관찰되었으나 뇌파검사 상 병적 소견은 없었고 이후 경련은 반복되지 않았다. 내원 2개월 전 지능검사(KEDI-WISC)상 언어성 지능 56, 동작성 지능 63, 전체지능 55로 지능저하가 진단되었으며, 주의력결핍 과잉행동장애, 사시(strabismus) 및 반복되는 충치로 치료를 받고 있었다.

**가족력 :** 외할머니의 급성 신우신염 병력 이외에 특이소견은 없었다.

**진찰 소견 :** 내원 당시 측정된 혈압은 126/66 mmHg였으며, 시행한 신체 계측 결과, 신장, 체중, 두위는 각각 120 cm, 21 kg, 43 cm로 신장과 체중은 표준치 10백분위수였으며 두위는 표준치 3

백분위수 이하였다. 환아는 하악이 작고 귀가 크며 전반적으로 얼굴 형태가 역삼각형으로 새모양의 얼굴(bird-like face)을 보였고 안면 피하지방이 적고 모발이 열고 성겨서 노쇠한 느낌을 주었다. 왜소하고 키가 작으나 체구에 비해 상대적으로 긴 사지와 큰 손발이 관찰되었다. 환아의 저신장, 특징적인 외모, 발달저하 및 심한 충치 등에 대해 Cockayne 증후군을 의심할 수 있었다. 흉부 진찰 상 특이 소견 없었으며 복부 촉진 상 압통은 관찰되지 않았다. 그 외 우목부종(pitting edema)은 없었다.

**검사 소견 :** 말초 혈액 검사상 백혈구 9,500/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.6 g/dL, 적혈구용적율 33.1%, 혈소판 331,000/mm<sup>3</sup>이었고 전해질 검사상 나트륨 142 mEq/L, 염소 108 mEq/L, 칼륨 4.1 mEq/L, 총 이산화탄소 24.4 mEq/L이었다. 생화학 검사상 혈중요소소질소 24 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 총단백량 5.3 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, 총콜레스테롤 234 mg/dL로 경한 저알부민혈증과 고콜레스테롤혈증이 관찰되었다. 혈청 검사상 Complement 3, C3 106 mg/dL, Complement 4, C4 23.6 mg/dL로 정상이었다. 소변검사상 비중 1.010, pH 5.5, 단백 3+, 적혈구 0-1/HPF, 백혈구 0-1/HPF 이었고, 24시간 소변검사상 단백뇨가 1,548 mg (1.821 mg/m<sup>2</sup>)으로 전신증후군범위(subnephrotic range)의 단백뇨 소견을 보였으며, 크레아티닌 청소율(Creatinine clearance, C<sub>Cr</sub>)=76.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>로 경도의 감소 소견을 보였다. 뇌 전산화 단층촬영 결과, 전두엽이 위축되어 있고 부분적인 뇌량 형성 부전이 관찰되었으나 석회화 소견은 없었다(Fig. 1). 안과 검진 상 좌측 안구에 소각막증(microcornea)과 내사시 소견이 있었고 양안 근시가 있었으나 안저 검사는 정상이었으며, 청력 검사 상 이상 소견은 보이지 않았다. 피부과 진찰 상 특이소견은 없었으며 치과 진료상 심한 충치가 관찰되었다. 그 외 신경학적 진찰 소견은 정상이었으며, 골격 변형 등의 문제는 없었다. 염색체분석 결과는 46, XY로 정상 소견을 보였다.

신혜경 외 6인 : 국소성 분절성 사구체 경화증(FSGS)을 동반한 Cockayne 증후군 1례

**신장 조직 검사 소견** : 총 10개 사구체 중 4개 사구체에서 분절성으로 경화된 부위에 유리질이 침착된 소견이 관찰되었으며 메산지움 기질이 증가되어 있었다. 세뇨관이 중등도로 위축되어 있으며 간질내 섬유화 및 림프구의 침윤이 관찰되었다. 면역 형광 검사상 IgM이 모세혈관벽이나 메산지움 주변에서 보였고, C3, C4가 일부 사구체에 침착되어 있었다. 전자 현미경 상으로는 족돌기(foot processes)가 소실되고 일부 분리되어 있으며 바닥막(basement membrane)의 두께는 정상 범위였다(Fig. 2).

**치료 및 경과** : 내원 당시 환자의 혈압은 성별, 연령, 신장 대비하여 99백분위수 보다 5 mmHg 이상 상승 소견이 있어 고혈압 중에서도 중증(stage 2)으로 분류되어 안지오텐신 전환효소 저해제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor) 치료를 시작하였으며 이후 진단된 국소 분절성 사구체 경화증에 대한 치료로 스테로이드 제제(prednisone, 1 mg/kg/d)을 투약하였다. 퇴원 이후 치료를 유지하면서 환자의 혈압은 110/60 mmHg로 정상화 되었고 생화학 검사상 혈중요소질소, 크레아티닌과 알부민 수치는 정

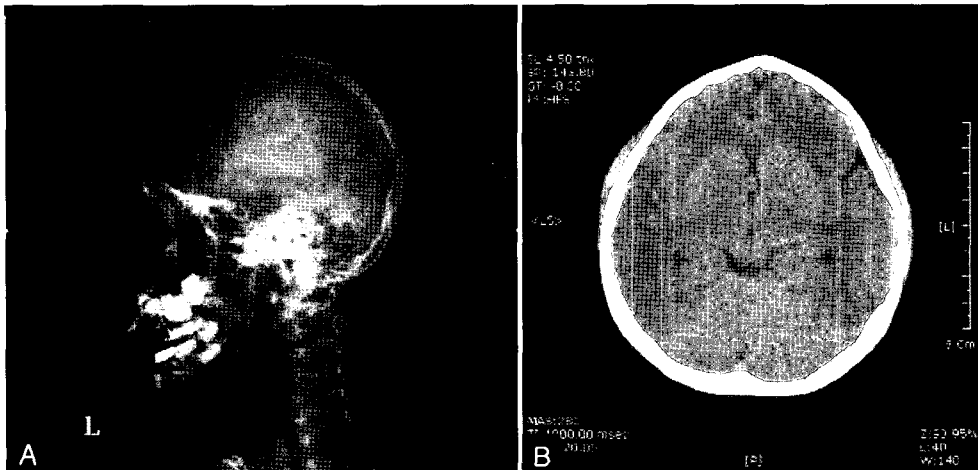


Fig. 1. (A) Skull lateral X-ray; microcephaly and severe caries. (B) Brain CT; atrophy of frontal lobe due to small frontal bone and partial corpus callosum dysgenesis, but no calcification.

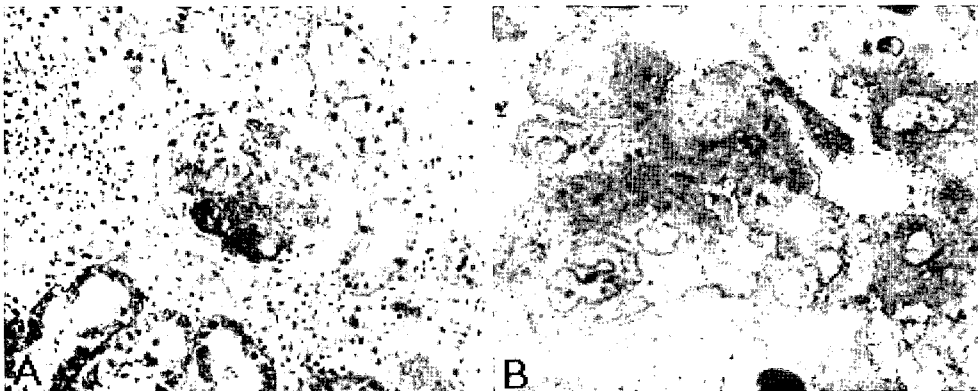


Fig. 2. (A) Hilar type of focal segmental glomerulosclerosis with large hyaline deposits, moderate tubular atrophy and interstitial fibrosis(Toluidine blue, ×400). (B) Foot processes of visceral epithelial cell are effaced and focally detached(Toluidine blue, ×2,000).

상 범위이며 고콜레스테롤혈증은 호전되고 있다. 1회 배설뇨의 단백-크레아티닌 농도비(Uprot/UCr)이 점차 호전되어 내원당시 3.2에서 최근 1.2로 감소되었다.

## 결 과

Cockayne 증후군은 발달장애와 다기관에서 관찰되는 진행성의 퇴화를 특징으로 하는 질환이다 [1]. 이 증후군은 임상적인 표현형과 연관된 유전자에 따라 각각 4가지와 2가지로 구분해 볼 수 있다. 4가지 임상군 중 제 1형(CS type 1)은 전형적인 Cockayne 증후군으로 정상적으로 출생한 이후 2세경 신장과 체중이 모두 표준치 5백분위수 이하로 성장지연을 보이고 진행성의 신경장애로 점차 행동과 지능이 평균 이하의 양상을 보이게 되는데 이것이 주요진단기준(major criteria)이다. 보조진단기준(minor criteria)으로는 피부의 광과민성(cutaneous photosensitivity), 백내장이나 사시와 같은 안구증상, 색소성의 망막증(pigmentary retinopathy), 신경전도성 난청, 충치, 특징적인 외모를 들 수 있으며 이 중 3가지 이상이 해당되면 이 증후군으로 진단한다[7]. Cockayne 증후군의 특징적인 외모는 왜소 발육증(cachectic dwarfism)으로 표현되며 피부와 모발이 얇고 성긴 양상을 보이고, 수척하고 귀가 상대적으로 크고 역삼각형의 새머리 모양의 두상을 보여[1] 전반적으로 나이가 들어 보이는 특이한 인상을 가지는데 이를 노인성 조숙증(premature aging)이라고 표현한다[8]. 골격은 체간에 비해 길고 큰 사지를 보이며 관절 굴곡경축을 관찰할 수 있다. 뇌자기공명영상법 상 백질이영양증, 석회화 등이 관찰된다[9]. 제 2형(CS type 2)은 심한 임상양상을 가지며 조기 진단되는 임상군으로 출생 당시부터 그 이후로도 신장, 체중, 두위 모두 중증의 성장지연이 관찰되고 신경발달이 지연되는 소견을 보이게 된다[10]. 선천성 백내장을 보이는 경우가 있으며 그 외에 소안구(microphthalmos), 소각막증

(microcornea), 홍채 저형성증(iris hypoplasia)이 관찰될 수 있다. 제3형(CS type 3)은 아직 명확히 정의되지 않았고 경증의 임상양상을 가지며 늦게 발현되는 임상군으로 분류하고 있다[11]. 마지막으로 색소건피증(xeroderma pigmentosum)의 임상 양상과 함께 Cockayne 증후군의 임상 양상도 가지고 있는 경우를 색소건피증-Cockayne 증후군(Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome, XP-CS)으로 분류한다[12]. 환자의 경우 성장장애가 있고 지능저하가 있는 점에서 Cockayne 증후군 제1형의 주요진단기준에 해당하고 소두증을 포함한 특징적인 외형, 사시와 소각막증의 안과적 문제, 충치가 관찰되어 3가지의 보조진단기준사항에 해당하였다. 그 외에도 뇌실질의 위축소견, 신장학적 이상소견, 경련의 과거력 등이 추가적으로 관찰되었다. 그러나 특징적인 광과민성 피부염이나 뇌실질내 석회화, 신경전도성 난청, 관절 굴곡경축 등의 소견은 관찰되지 않았다. 이에 Cockayne 증후군 중 기타 임상 증상이 늦게 발견되는 제1형으로 볼 수 있다.

Cockayne 증후군에서 신장학적 이상소견은 드물지 않은 합병증이다[5]. 1962년 Gellis 등은 고혈압이 동반된 Cockayne 증후군에서 신장병리학 적 이상소견을 보고 하였고[13], 이후 1992년 Nance 등은 사구체의 유리질화(hyalinization of glomeruli), 세뇨관의 위축(atrophy of tubules) 및 간질 내 섬유화(interstitial fibrosis)가 Cockayne 증후군에서 흔히 관찰되는 병리학 적 소견으로 제시하였으며 고혈압 및 경도에서 신증후군 범위까지 다양한 범위의 단백뇨를 관찰하였다[1, 14]. 이후 제2형 Cockayne 증후군에서 국소 분절성 사구체 경화증 및 고혈압 위기(Hypertensive Crisis)를 보인 사례[15] 및 반복되는 급성 세뇨관-간질성 신염(acute tubulointerstitial nephritis, ATN)이 동반된 사례가 보고 되었다[6]. 그러나 사례가 다양하고 제한적이며 국내에서는 신장학적 이상소견이 동반된 사례가 보고 된 바가 없다. 본 증례에서는 중증의 고혈압과 전신증후군 범위

신혜경 외 6인 : 국소성 분절성 사구체 경화증(FSGS)을 동반한 Cockayne 증후군 1례

의 단백뇨가 관찰되었으며 전형적인 신장병리 소견과 함께 국소 분절성 사구체 경화증을 진단할 수 있었다.

Cockayne 증후군은 제1형의 경우 사춘기 말기나 초기 청년기이상으로 생존이 가능하며 제2형의 경우 7세를 넘기기 어렵다[16]. 그러나 제3형과 같은 경우 40세 이상까지 생존한 경우가 있다. 또한 신장학적, 신경학적, 안과적, 피부과적 문제 및 청력소실, 골격계상의 문제 이외에도, 불임, 과인슐린혈증[17], 부신기능부전[15] 등의 내분비적인 문제와 심혈관 이상소견으로 Fallot 4장이 동반된 경우[18]도 보고 되어있다. 치료는 동반된 합병증에 대해 대증적으로 이루어지게 된다. 광과민성 양상이 있는 경우에는 햇빛 차광을 위한 자외선 차단제나 섀글라스를 권유하며, 성장호르몬 치료로 저신장에 대한 호전을 기대해 볼 수 있다. 성장호르몬 치료가 저신장을 호전시키지 못한 사례가 보고되어 있지만[19] 본 사례에서는 3년간 성장호르몬 치료를 유지하면서 증상 호전이 확인되었다. 관절 굴곡경축이 관찰된 경우 재활 치료를 고려해 볼 수 있고, 직업 훈련 등의 생활 치료가 필요하겠다.

본 증례는 제1형 Cockayne 증후군과 동반된 국소 분절성 사구체 경화증으로 진단된 사례이며 환아는 혈압조절 및 스테로이드 치료를 유지하면서 증상 호전 중이고 동반될 수 있는 다른 합병증 여부에 대한 정기적인 검사를 계획하고 있다. 국내에서는 4개의 증례보고 만이 있을 정도로 흔치 않은 증후군이며 임상경과 또한 뚜렷이 밝혀져 있지 않아 지속적인 경과 관찰이 중요하다.

## 한 글 요약

Cockayne 증후군은 지능저하와 발육부전을 특징으로 하며 피부의 광과민성, 색소성의 망막증, 백내장, 신경전도성 커머거리 외에 다기관 이상을 동반하는 드문 질환이다. 신장학적 이상 소견 또한 드물지 않게 동반되는 합병증 중 하나이며 병

리학적으로 사구체의 유리질화, 세뇨관의 위축 및 간질 내 섬유화가 관찰될 수 있다. 저자들은 7세된 남아에서 Cockayne 증후군의 특징적인 외모와 임상양상을 확인하고 동반된 국소 분절성 사구체 경화증을 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Nance MA, Berry SA. Cockayne syndrome : review of 140 cases. *Am J Med Genet* 1992;42:68-84.
- 2) Paddison RM, Moosy J, Derbes VJ, Kloeffer W. Cockayne's syndrome: A report of five new cases with biochemical, chromosomal, dermatologic, genetic and neuropathologic observations. *Dermat Trop Ecol Geogr* 1963;2: 195-203.
- 3) Cockayne EA. Dwarfism with retinal atrophy and deafness. *Arch Dis Child* 1936;11:1-8.
- 4) Ahn SY, Suh SB. A Case of Familial Telangiectasia of Face. *Korean J Dermatol* 1977; 15:459-63.
- 5) Higginbottom MC, Griswold WR, Jones KL, Vasquez MD, Mendoza SA, Wilson CB. The Cockayne syndrome: an evaluation of hypertension and studies of renal pathology. *Pediatrics* 1979;64:929-34.
- 6) Funaki S, Takahashi S, Murakami H, Harada K, Kitamura H. Cockayne syndrome with recurrent acute tubulointerstitial nephritis. *Pathol Int* 2006;56:678-82.
- 7) Scaioli V, D'Arrigo S, Pantaleoni C. Unusual neurophysiological features in Cockayne's syndrome: a report of two cases as a contribution to diagnosis and classification. *Brain Dev* 2004;26:273-80.
- 8) Loke KY. Cockayne syndrome: a case report, and a review of the premature aging syndromes in paediatrics. *J Singapore Paediatr Soc* 1991;33:49-54.
- 9) Boltshauser E, Yalcinkaya C, Wichmann W, Reutter F, Prader A, Valavanis A. MRI in Cockayne syndrome type I. *Neuroradiology* 1989;31:276-7.

- 10) Lowry RB. Early onset of Cockayne syndrome. *Am J Med Genet* 1982;13:209-10.
- 11) Lahiri S, Davies N. Cockayne's Syndrome: case report of a successful pregnancy. *BJOG* 2003;110:871-2.
- 12) Rapin I, Lindenbaum Y, Dickson DW, Kraemer KH, Robbins JH. Cockayne syndrome and xeroderma pigmentosum. *Neurology* 2000; 55:1442-9.
- 13) Gellis SS. Cockayne's syndrome: Hereditary familial disorder of growth and development. Editor's comment. In: *Year Book Medical Publishers. The Yearbook of Pediatrics* 1961-1962. Chicago 1962:468-71.
- 14) Sato H, Saito T, Kurosawa K, Ootaka T, Furuyama T, Yoshinaga K. Renal lesions in Cockayne's syndrome. *Clin Nephrol* 1988;29: 206-9.
- 15) Reiss U, Hofweber K, Herterich R, Waldherr R, Bohnert E, Jung E, et al. Nephrotic syndrome, hypertension, and adrenal failure in atypical Cockayne syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:602-5.
- 16) S. Colella, T. Nardo, D. Mallery, C. Borrone, R. Ricci, G. Ruffa, et al. Alterations in the CSB gene in three Italian patients with a severe form of Cockayne syndrome(CS) but without clinical photosensitivity. *Hum Mol Genet* 1999;59:935-41.
- 17) Park SK, Chang SH, Cho SB, Back HS, Lee DY. Cockayne syndrome: a case with hyperinsulinemia and growth hormone deficiency. *J Korean Med Sci* 1994;9:74-7.
- 18) Choong CS, Liew KL, Huang YF, Chiu PC, Hsieh KS. Cockayne syndrome with tetralogy of Fallot a case report, *Chin Med J* 1997; 59:199-203.
- 19) Windmiller J, Whalley PJ, Fink CW. Cockayne's syndrome with chromosomal analysis. *Am J Dis Child* 1963;105:204-8.