

## 남매에서 발견 된 Senior-Löken 증후군 2례

영남대학교 의과대학 소아과학교실, 해부병리학교실\*

최정연 · 김용진\* · 박용훈

= Abstract =

### Two Cases of Senior-Löken Syndrome in Siblings

Jung Youn Choi, M.D., Yong Jin Kim, M.D.\* and Yong Hoon Park, M.D.

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

Although juvenile nephronophthisis(NPHP) is one of the most frequent genetic causes of chronic renal failure, it has very rarely been reported in Korean children. Most NPHP patients are found to have chronic renal failure, since there are no distinct clinical symptoms for NPHP except polydipsia, polyuria and enuresis in the early stage of disease. Ten percent of NPHP patients manifest retinitis pigmentosa, called Senior-Löken syndrome. We experienced 2 cases of Senior-Löken syndrome that occurred in siblings(a 10 year-old boy and a 14-year-old girl) who were diagnosed with Leber's amaurosis. They were found to have severe renal impairment without polydipsia and polyuria. However, no large homogenous deletion of the NPHP1(2q13) gene was not identified in these patients. We report here on these cases and we review the literature to emphasize the association between Leber's amaurosis and the development of chronic renal failure. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2007;11:112-117)

**Key Words :** Juvenile nephronophthisis, amaurosis, Senior-Löken syndrome

### 서      론

사춘기 콩팥황폐증(juvenile nephronophthisis)은 상염색체 열성 유전 양식을 가지며, 소아 만성 신부전의 약 10-25%를 차지하는 유전 질환으로 알려져 있으나 우리나라와 일본 등 동양에서는 빈도가 매우 드물다[1-3]. 질병 초기에는 다음, 다뇨 및 야뇨증 외에는 뚜렷한 다른 임상 증상이 없어 환자의 대부분은 말기 신부전증에 이르러서야 진단받게 되며 신이외의 증상으로 색소성 망막염을 동반하였을 때 Senior-Löken 증후군이라고 한다

[4, 5]. 저자들은 Leber의 선천성 흑암시(Leber's congenital amaurosis)로 시력장애를 보이던 중사춘기 콩팥황폐증으로 소아기에 만성 신부전이 진단된 Senior-Löken 증후군 남매를 보고하는 바이다.

### 증      례

#### 증 례 1

**환 아 :** 백○○, 10세, 남아

**주 소 :** 만성 피로, 구역, 식욕 부진

**현병력 :** 환아는 내원 2달 전부터 식욕 부진, 구역, 만성 피로와 6개월 동안 6 kg의 체중 감소가 동반되어 본원 외래를 방문하였다.

**과거력 :** 환아는 출생 전 및 주산기의 특이 병

접수 : 2007년 3월 19일, 승인 : 2007년 4월 5일  
책임저자 : 박용훈, 대구시 남구 대명동 317-1  
영남대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 053)620-3532 Fax : 053)629-2252  
E-mail : yhpark@med.yu.ac.kr

력은 없었으나 출생 후 점차 시력저하를 보였으며 6세에 Leber의 흑암시를 진단 받았고 그 이외의 병력은 없었다.

**가족력** : 환자의 삼남매 중 첫째 누나도 Leber의 흑암시를 진단받았으며 환아가 내원하기 1개월 전에 만성 신부전으로 진단 받았다(증례 2). 그 외 둘째 누나와 부모 등의 다른 가족에서 신 질환의 병력은 없었다.

**이학적 소견** : 내원 당시 체중은 41 kg(50-75 백분위수), 신장은 142 cm(25-50 백분위수), 두위는 51.5 cm(10-25 백분위수)이었고 활력 징후는 혈압이 120/80 mmHg(90-95 백분위수), 호흡수는 20회/분, 체온은 36.8℃였다. 만성적으로 아파 보였으며 결막이 창백하였다. 안진은 관찰되지 않았으며 외안근운동, 광 반사 모두 정상이었다. 흉부와 심장 청진에서 특이 소견은 없었으며 복부 진찰에서도 특이 소견은 없었다. 상지 및 하지에서 부종소견은 관찰되지 않았다.

**검사 소견** : 일반 혈액 검사에서 백혈구 6,700/mm<sup>3</sup>, 혈색소 7.2 g/dL, 혈소판 197,000/mm<sup>3</sup>으로 정구성 정상색소 빈혈이 있었으며, 전해질은 Na 139 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 110 mEq/L이었으며, 일반화학 검사에서 BUN/Cr 88.5/8.8 mg/dL, 총 단백/알부민 7.31/4.09 g/dL, AST/ALT 23/15 IU/L, calcium/phosphorus 8.2/7.9 mg/dL이었다. 요 검사에서 비중 1.020, pH 6.0, 단백 2+, 적혈구 음성이었으며, 24시간 요단백은 39 mg/m<sup>2</sup>/hr, 사구체 여과율(creatinine clearance)은 6.8 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었다. HBsAg 음성, Anti-HBs 양성이었으며 혈중 보체와 ASO는 정상이었으며 항핵 항체는 음성이었다.

신장 초음파 검사에서 양측 신장의 크기와 모양은 정상이었으며 신 피질의 음영이 광범위하게 증가되어 있었고 정상 신 피질과 수질의 경계 음영은 관찰되지 않았다. 신장 동위원소 조영상(MAG3)에서 양측 신장 모두 관류가 감소되어 있었으며 심한 신기능 저하를 보였다.

안과 검사에서 굴절 이상은 우안이 +3.5, 좌안

이 +3.0이었으며 2 m 거리에서 손가락 세기만 되는 극심한 시력 저하를 보였다. 안저 소견은 망막 혈관의 중등도 약화, 망막 색소 상피의 중등도 얼룩형성을 보였으며 망막 전위도 검사에서 평탄 반응을 보였다(Fig. 1).

**신생검 소견** : 광학 현미경 검사에서 사구체 대부분은 전체적으로 경화되어 있었으며 매산지움과 모세혈관 내강에는 특이소견이 없었다. 간질에서는 미만성 섬유화 및 소수의 림프구 침윤을 보였다. 대부분의 세뇨관은 잘 보존되어 있었으나 원위 세뇨관은 약간 확장되어 있었다(Fig. 2). 면역 형광 현미경 검사에서 면역 복합체나 보체는 음성이었다. 전자현미경 검사에서 사구체의 기저막 및 족돌기는 정상적이었으며 세뇨관 상피세포

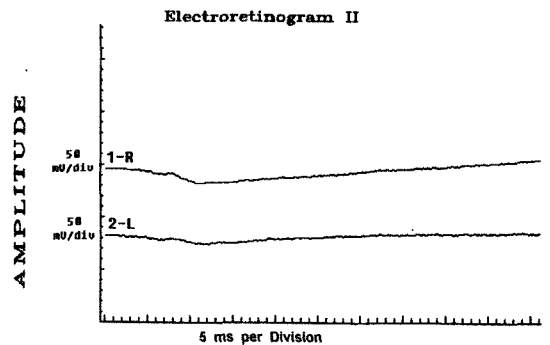


Fig. 1. In case 1, the electroretinography revealed a flat response.



Fig. 2. Light micrograph: The corticomedullary junction of case 1. Diffuse interstitial fibrosis and lymphocytic infiltration are seen in the cortex(left half). The distal tubules are cystically dilated(right half). PAS, ×100.

들도 이상소견이 없었다. 그러나 세뇨관 기저막이 두꺼워지며 분열, 붕괴되어 있었으며 이들은 주로 원위 세뇨관에서 관찰되었다(Fig. 3).

**유전자 검사** : 환자와 환아의 직계 가족에서 NPHP1(2q13) 유전자에 대한 중합효소 연쇄 반응법을 시행하였으나 음성으로 동종접합 큰 결실은 없었으며 이종접합 큰 결실이나 다른 점 변이나 NPHP2(9q22), NPHP3(3q22), NPHP4(1q36), NPHP5(IQCB1) 등의 유전자 이상은 시행하지 못했다.

**증례 2**

**환아** : 백○○, 14세, 여아

**주소** : 질소혈증

**현병력** : 환아는 증례 1의 누나로서 경한 정신지체 및 폭력적 행동 장애로 본원 소아과에서 주기적 경과 관찰 중 시행한 혈액 검사에서 질소혈증이 있어 입원하였다.

**과거력** : 환아는 출생 전 및 주산기의 특이 병력은 없었으며 약시 및 사시가 있었으며 이후 진행되는 시력저하를 보여 Leber의 흑암시를 진단 받았다. 12세에 폭력성 및 성적부진으로 본원 소아과 방문하여 시행한 뇌자기 공명영상에서 우연히 송과체 낭종 및 불인두 점액낭종이 관찰되었으며 이외에 다른 병력은 없었다.

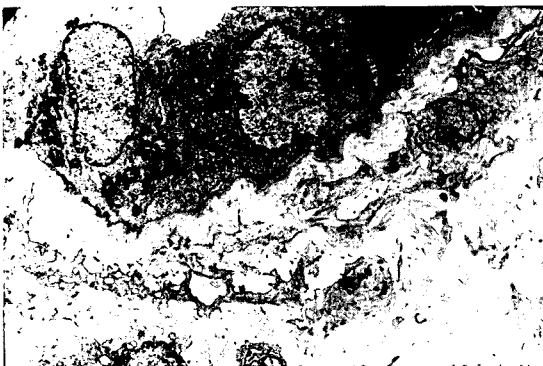
**이학적 소견** : 내원 당시 체중은 57 kg(75-90

백분위수), 신장은 165 cm(90-97 백분위수)이었고 활력 징후는 혈압이 120/70 mmHg(75-90 백분위수), 호흡수는 20회/분, 체온은 36.8℃였다. 전반적인 모습은 아파보이지 않았으나 결막이 창백하였다. 흉부와 심장 청진, 복부 진찰에서 특이 소견은 없었으며 상지 및 하지에서 부종소견은 관찰되지 않았다.

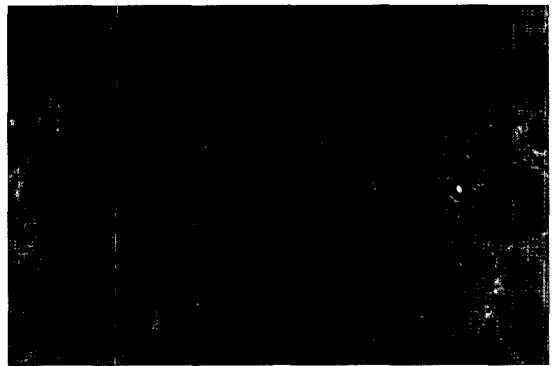
**검사 소견** : 일반 혈액 검사에서 백혈구 6,400/mm<sup>3</sup>, 혈색소 8.3 g/dL, 혈소판 281,000/mm<sup>3</sup>으로 정구성 정상색소 빈혈이 있었으며, 전해질은 정상이었으며, 일반화학검사서서 BUN/Cr 34.9/2.7 mg/dL, 총 단백/알부민 7.8/4.0 g/dL, AST/ALT 13/10 IU/L, calcium/phosphorus 8.4/5.2 mg/dL이었다. 요 검사에서 비중 1.015, pH 5.0, 단백 음성, 잠혈 2+, 적혈구 5-10개/HPF 이었고, 사구체 여과율은 33.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>이었다. HBs Ag 음성, Anti-HBs Ab 양성이었으며 혈중 보체와 ASO는 정상이었으며 항핵항체는 음성이었다.

신장 초음파 검사에서 양측 신장의 크기와 모양은 정상이었으며, 신 피질의 음영이 경하게 증가되어 있었다. 신장 동위원소 조영상(MAG3)에서 양측 신장 모두 관류가 감소되어 있었으며 심한 신기능 저하를 보였다.

**신생검 소견** : 광학 현미경 검사에서 다수의 사구체가 경화되어 있었으며 세동맥 비후가 있었고 광범위한 간질의 섬유화와 림프구의 침윤이 관찰



**Fig. 3.** The tubular membrane of the distal tubules from case 1 shows thickening, splitting and disintegration. Electron micrograph, ×5,000.



**Fig. 4.** Microcyst formation is discernible in the medullary area from case 2. Immunofluorescence of the fibrinogen staining, ×200.

되었다. 면역 형광 현미경 검사에서 사구체의 면역 복합체나 보체의 침착은 없었다. 면역 형광 현미경용 조직 표본은 수질을 많이 포함하고 있어서 신 피질과 수질의 경계부위에 존재하는 다수의 낭포를 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 전자현미경에서는 세뇨관 기저막의 희박화가 관찰되었으며 일부 분열되어 있었다.

## 고 찰

신장의 낭성 질환에는 콩팥황폐증과 수질낭성 질환(medullary cystic disease)이 있으며 이들은 다뇨, 다음, 빈혈, 성장부전 및 진행성 신부전의 임상 양상과 신 피질과 수질의 경계부위에 낭포, 조직학적으로 세뇨관 기저막의 붕괴, 낭포 형성과 동반된 세뇨관의 위축, 간질의 세포 침윤 및 섬유화가 관찰되는 공통점을 가진다. 이 둘은 유전양식과 신부전의 발생 시점 그리고 신이외의 다른 증상을 동반유무로 구별될 수 있다. 즉, 수질낭성 질환은 상염색체 우성유전으로 발생나이는 성인기에 신부전이 발생하지만 콩팥황폐증은 상염색체 열성 유전양식을 가지며 진행성 신부전의 시작 시점이 더 어려 사춘기 콩팥황폐증, 영아 콩팥황폐증, 청년기 콩팥황폐증 등으로 분류되며 사춘기 콩팥황폐증의 경우 신이외의 다른 증상을 가진다 [1, 6].

본 증례의 사춘기 콩팥황폐증은 대부분 성장부전과 빈혈, 약 80% 이상에서 첫 증상으로 요농축 능력 및 나트륨 소실로 인한 다뇨, 다뇨 및 야뇨증 등의 임상 양상을 가진다. 혈압 및 부종은 드물며 소변 검사에서 혈뇨는 없으며 말기에 경도의 단백뇨를 가지게 되어 환아 대부분 말기 신부전에 발견된다고 알려져 있으며 일본에서도 학교 집단소변검사서 조기 발견 된 예는 없었다[1, 3, 7]. 본 증례들에서도 다음, 다뇨의 병력 및 성장부전의 임상증상 없이 사춘기에 말기 신부전증으로 진단받았으며 학교 집단소변검사에서는 특이 소견이 없었고 저비중 뇨증의 병력 또한 없었으며

증례 2에서는 말기 신부전으로 진단받을 당시에 시행한 소변검사서 현미경적 혈뇨는 관찰되었다.

신장의 낭성 질환 중 유일하게 신장 이외의 다른 증상을 가지는 사춘기 콩팥황폐증은 눈, 간, 골격계, 중추 신경계 등의 이상을 동반할 수 있다. 눈의 기형은 색소상피망막변성, 색소성 망막염을 동반한 Senior-Löken 증후군이 약 10-15 %로 가장 많다고 알려져 있으며 이중 조기발병 색소성 망막염은 태어나면서부터 혹은 생후 첫 1년 안에 시력저하가 진행되는 Leber의 선천성 흑암시를 포함하고 있다. 눈의 병변은 색소상피망막변성 이외에도 안진, 근시, 결손, 사시, 원시, 시신경 위축과 약시 등이 알려져 있다[8-14]. 본 두 증례에서는 출생 후 시력 저하와 망막전위검사서 평탄 반응을 보여 Leber의 선천성 흑암시, 조기발병 색소성 망막염을 진단받았다. 이외에도 간의 선천성 간 섬유화 및 골격계의 원뿔모양의 골간단 그리고 중추 신경계의 정신 지체, 소뇌성 조화운동불능, 기저핵 석회화 등이 보고되어 있으며 본 증례 2에서는 Leber의 선천성 흑암시 외에 경도의 정신 지체, 송과체 낭종의 중추성 기형 및 불인두 점액 낭종이 관찰되었다.

병리학적 특징으로 신 피질과 수질의 경계부위에 약 1-15 mm의 원위 굵을 세관 및 수질의 집합관에서 기인하는 낭포가 말기 신에서 종종 육안적으로 관찰된다고 하지만 진단의 필수는 아니다. 신 크기는 정상 혹은 약간 감소가 되어 있을 수 있으며 양측 신장 모두를 침범하며 조직학적으로 광범위한 세뇨관 위축과 만성 경화성 세뇨관 및 간질성 신증을 가진다. 면역형광현미경에서는 비특이적이며 전자 현미경에서 세뇨관 기저막의 비후 및 분열은 말기 신부전에 아르기 전의 초기 콩팥황폐증에서도 볼 수 있어 가장 일관되며 특징적이라 할 수 있다[9]. 두 증례 모두에서 다수의 낭포가 관찰되었으며 전자 현미경에서 특징적인 세뇨관 기저막의 비후와 분열 소견이 관찰되어 진단할 수 있었다.

초음파에서 신의 낭포가 관찰될 수 있으나 앞서 말한바와 같이 낭포가 콩팥황폐증 진단의 필수 조건이 아니며 본 증례에서와 같이 정상 혹은 약간 감소된 신 크기 및 광범위한 음영의 증가는 항상 필요로 한다[15].

콩팥황폐증과 색소성 망막증을 동반한 Senior-Löken 증후군의 유전자에는NPHP1(2q13), NPHP2(9q22), NPHP3(3q22), NPHP4(1q36)와 최근에 발견된 NPHP5(IQCB1) 등이 알려져 있으며 약 70% 환자에서 동종접합 결실에 양성반응을 보이는 NPHP1(2q13)을 본 증례 및 증례 가족에서 시행하였으나 모두 음성의 결과를 보여줘 동종접합 큰 결실은 없었지만 이외의 이종접합 큰 결실이나 점 변이 등은 배제 될 수 없었다[16, 17].

콩팥황폐증의 치료는 대증요법 및 신투석이며 궁극적으로 신이식을 필요로 하며 신이식 이후에 재발은 없다고 알려져 있다. 이 때문에 매우 어린 환자에서도 Leber의 선천성 흑암시가 진단되면 콩팥황폐증의 빠른 진단을 위해 해마다 검진 특히 초기 증상으로 알려진 다뇨, 다음, 야뇨증의 병력에 대한 점검이 필요하다[18].

본 증례에서는 남매에서 Leber의 선천성 흑암시 진단 이후 소아기에 시작된 만성 신부전 및 전자 현미경 조직검사에서 특징적인 세뇨관 기저막의 비후 및 분열이 관찰되어 상염색체 열성의 가족성 사춘기 콩팥황폐증이 진단되어 Senior-Löken 증후군을 보고 할 수 있었으나 유전자 검사에 대한 증명이 부족하여 한계점으로 생각되며 향후 다양한 유전자 검사가 필요하겠다.

### 한 글 요약

저자들은 Leber의 선천성 흑암시를 진단받은 남매에서 성장 부전, 다뇨, 다뇨 및 야뇨증의 병력 없이 소아기에 만성 신부전으로 진행된 사춘기 콩팥황폐증을 경험하여 우리나라에서는 드문 Senior-Löken 증후군을 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Hildebrandt F, Waldherr R, Kutt R, Brandis M. The nephronophthisis complex: clinical and genetic aspects. Clin Investig 1992;70: 802-8.
- 2) Park YS, Lee CY, Jung HI, Choi Y, Ko KW. Juvenile nephronophthisis in an infant. J Korean Pediatr Soc 1989;32:1155-60.
- 3) Kousaku M, Kei S, Ying WL, Toshiyuki Y, Shigeru O. Familial juvenile nephronophthisis in two siblings-histological findings at an early stage. Acta Pediatr Jpn 1991;33:482-7.
- 4) Senior B, Friedmann I, Braudo L. Juvenile familial nephropathy with tapetoretinal degeneration. Am J Ophthalmol 1961;52:625-33.
- 5) Löken AC, Hanssen O, Halvorsen S, Jolster NJ. Hereditary renal dysplasia and blindness. Acta paediatrica 1961;50:177-84.
- 6) Hildebrandt F, Omram H. New insights: nephronophthisis-medullary cystic kidney disease. Pediatr Nephrol 2001;16:168-76.
- 7) Kinoshita H, Fujimoto S, Yokota N, Ochiai H, Hisanaga S, Hara S, et al. An isolated case of nephronophthisis: medullary cystic disease without typical onset. Intern Med 1998;37:83-5.
- 8) Gardner KD, Evan AP. The nephronophthisis-cystic renal medulla complex. In: Schrier RW, Gouschalk CW editors. Disease of the kidney. Boston: Little brown and company, 1993:893-907.
- 9) Waldherr R, Lennert T, Weber HP, Fodisch HJ, Scharer K. The nephronophthisis complex: a clinicopathologic study in children. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1982; 394:235-54.
- 10) Boichis H, Passwell J, David R, Miller H. Congenital hepatic fibrosis and nephronophthisis. Q J Med 1973;42:221-33.
- 11) Manizer F, Saldino RM, Ozonoff MB, Minagi G. Familial nephropathy associated with retinitis pigmentosa, cerebellar ataxia and skeletal abnormalities. Am J Med 1970;49: 556-62.

- 12) Raafat F, Morita M, Lau M, Taylor CM, White RHR. Juvenile nephronophthisis with calcification of basal ganglia and pancreatic insufficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112:630-3.
- 13) Ellis DS, Heckenlively JR, Martin CL, Lachman RS, Sakati NA, Rimoin DL. Leber's congenital amaurosis associated with familial juvenile nephronophthisis and cone-shaped epiphyses of the hands(the Saldino-Mainzer syndrome). *Am J Ophthalmol* 1984;97:233-9.
- 14) Singh V, Bhattacharjee S, Singh K, Narula MK. Leber's amaurosis with nephronophthisis and congenital hepatic fibrosis. *Indian Pediatr* 2004;41:1053-6.
- 15) Blowey DL, Querfeld U, Geary D, Warady BA, Alon U. Ultrasound finding in juvenile nephronophthisis. *Pediatric Nephrol* 1996;10: 22-4.
- 16) Otto E, Hoefele J, Ruf R, Mueller AM, Hiller KS, Wolf MTF, et al. A gene mutated in nephronophthisis and retinitis pigmentosa encodes a novel protein, nephroretinin, conserved in evolution. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1161-7.
- 17) Otto EA, Loeys B, Khanna H, Hellemans J, Sudbrak R, Fan S, et al. Nephrocystin-5, a ciliary IQ domain protein, is mutated in Senior-Löken syndrome and interacts with RPGR and calmodulin. *Nat Genet.* 2005;37: 282-8.
- 18) Warady BA, Cibis G, Alon U, Blowey D, Hellerstein S. Senior-Löken syndrome: revisited. *Pediatrics* 1994;94:111-2.