

급성 신부전을 동반한 발작 야간 혈색소뇨증 2례

서울대학교 어린이병원 소아청소년과*, 서울대학교 의과대학 신장 연구소†, 암 연구소‡

류정민* · 안요한* · 이소희* · 최현진* · 이범희* · 강희경* · † · 강형진* · †
신희영* · † · 하일수* · † · 정해일* · † · 안효섭* · † · 최 용* · †

= Abstract =

Two Cases of Acute Renal Failure Complicating Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Children

Jung Min Ryu, M.D.* , Yohan Ahn, M.D.* , Sohee Lee, M.D.* , Hyun Jin Choi, M.D.*
Beom Hee Lee, M.D.* , Hee Gyung Kang, M.D.* † , Hyoung Jin Kang, M.D.* †
Hee Young Shin, M.D.* † , Il Soo Ha, M.D.* † , Hae Il Cheong, M.D.* †
Hyo Seop Ahn, M.D.* † and Yong Choi, M.D.* †

*Department of Pediatrics**, *Seoul National University Childrens Hospital, Seoul, Korea*
Kidney Research Institute, Medical Research Center†, Cancer Research Institute‡
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH) is an acquired hematologic disorder characterized by intravascular hemolysis, nocturnal hemoglobinuria, thrombotic events and bone marrow failure. It rarely occurs in children and can be complicated by acute renal failure(ARF). Here, we present two cases of ARF complicating PNH which has not been reported yet in Korean children. We suggest that PNH should be considered in differential diagnosis of ARF in children associated with intravascular hemolysis. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2008; 12:221-226**)

Key Words: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria(PNH), Acute renal failure, Intravascular hemolysis, Children

서 론

발작 야간 혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)은 혈관내 용혈, 야간 혈색소뇨, 혈전증, 골수부전을 특징으로 하는 후천적 질환이며 소아에서는 매우 드물게 발생한다[1].

PNH는 조혈모세포 phosphatidylinositol glycan complementation class A(PIGA) gene의

변화로 glycosylphosphatidylinositol(GPI)의 생성에 결함이 발생하여 GPI-anchored protein[decay-accelerating factor(CD55), C8 결합 단백질, CD59 등의 세포 표면 보체 활성화 조절 단백질 포함]이 결핍된 GPI-deficient clone이 만들어져 발생한다[1]. GPI가 부족한 세포들은 혈장 내 보체의 활성화를 조절하지 못하므로 그 공격을 회피하지 못하여 용혈, 혈전, 범혈구 감소증이 발생하고 [2] 용혈로 인해 간헐적 혈색소뇨증을 보인다[1].

급성 신부전은 PNH의 알려진 합병증이지만[3] 소아에서는 흔하지 않아, Doloxel 등이 PNH가 있는 15세 여아에서 급성 신부전이 발생한 예를 보고한 바 있으나[4] KoreaMed와 MedRic 등의 국

접수 : 2008년 7월 29일, 승인 : 2008년 8월 17일
책임저자 : 하일수, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)2072-2858 Fax : 02)743-3455
E-mail : ilsooha@snu.ac.kr

내 의학논문 검색에서 이전의 국내 보고는 찾을 수 없었다. 저자들은 최근 소아에서 PNH로 인한 급성 신부전을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례 1

환 아 : 최O, 14세, 여아

주 소 : 내원 1주 전 발생한 구토, 복통과 2일 전 발생한 검붉은 소변

출생력 및 과거력 : 임신연령 32주에 체중 1,370 g(10-25백분위수)으로 제왕절개 출산(둔위)한 것 외에 특이한 병력 없음

가족력 : 당뇨, 고혈압, 간염, 결핵 등의 특이사항 없음

현병력 : 내원 1주 전부터 구토, 복통이 발생하고 내원 2일전부터 소변색이 검붉어졌으며, 체중이 3일간 2 kg 증가하고 소변양이 감소하여 본원을 방문하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 활력 징후는 혈압 158/83 mmHg, 심박동수 86/분, 호흡수 24/분, 체온 36.8℃이었다. 신체 계측에서 몸무게는 47.25 kg(25-50백분위수), 키는 153.8 cm(10-25 백분위수)이었다. 의식은 명료하였고 결막은 창백하지 않았고 공막의 황달은 관찰되지 않았으며 함요부종이나 점상출혈도 관찰되지 않았다. 이외에 신체 검진과 신경학적 검사에서 이상소견은 발견되지 않았다.

검사 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액검사에서 백혈구 7,200/ μ L, 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 $149 \times 10^3/\mu$ L였고, CRP가 8.39 mg/dL로 상승되어 있었다. 심한 고질소혈증 (BUN 138 mg/dL, creatinine 11.1 mg/dL)이 있었고, 혈청 전해질은 Na/K/Cl/TCO₂ 126/6.8/97/12 mmol/L였고 화학 검사에서 Ca/P 8.8/7.5 mg/dL, uric acid 9.5 mg/dL, GOT/GPT 99/38 IU/L, total bilirubin 2.2 mg/dL, CK/ LD 306/2,861 IU/L였다. 말초혈액 도말표본에서 적혈구는 정구성, 정색소성이었으며 anisocytosis와 poikilocytosis(burr cells)가 관찰되었으나 분열 적혈구는 보이지 않았다. 망상 적혈

구 2.76%, 혈장 헤모글로빈 169.6 mg/dL, haptoglobin <6 mg/dL으로 혈관내 용혈의 검사 소견을 보였으나 직접, 간접 Coombs 검사는 음성이었으며, Ham 검사와 sucrose 용해 검사, 혈액응고 검사가 정상 소견이었다. 소변검사 소견은 blood 2+, 적혈구 1-4/HPF, 백혈구 30-49/HPF, 알부민 2+, 요 단백/크레아티닌 비 6.42였다. 혈청 C3/C4는 115/21 mg/dL였고 anti-double stranded DNA, fluorescent antinuclear antibody (FANA), antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), anticardiolipin 항체, lupus anticoagulant, anti-platelet 항체는 모두 음성이었다. 항 CD59를 이용하여 flow cytometry로 측정된 PNH 혈구는 적혈구에서 II형 세포(PNH II)가 62.9%, III형 세포(PNH III)가 0.9%였으며(Fig. 1), 과립구는 PNH II형과 PNH III형 세포가 92.9%로 PNH에 합당하였다.

방사선 소견 : 신장 Doppler 검사에서 신장 피질의 echo 증가, 신장 부종, 신장 관류 감소의 소견이 있었으며 저항 지수가 0.74로 약간 증가되어 있었다.

병리학적 소견 : 신장 조직 검사에서 세뇨관 상 피세포에 철 색소 침착(Fig. 2A) 및 급성 세뇨관 피사 소견(Fig. 2B)이 보였다.

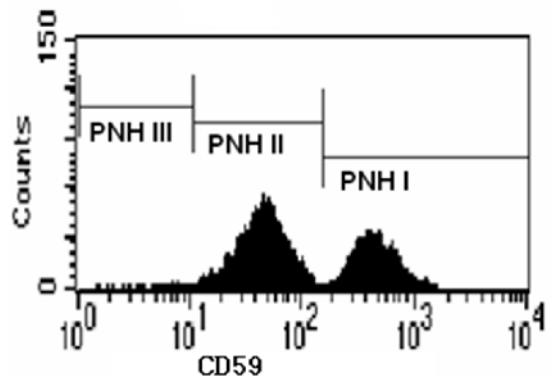


Fig. 1. Flow cytometric analysis of erythrocytes stained by anti-CD 59 antibodies. The proportion of PNH II cells with decreased CD59 expression (62.9%) is higher than that of PNH I cells with normal CD59 expression(36.2%).

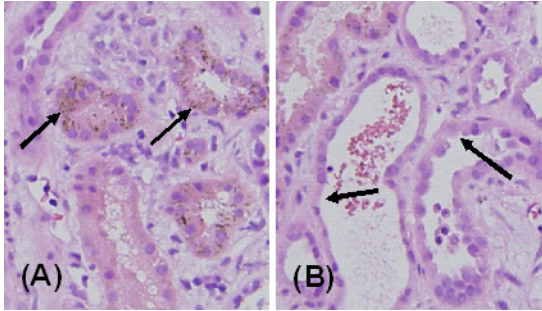


Fig. 2. (A) Renal biopsy showing iron pigment deposition(arrows) in tubular epithelial cells (B) accompanied by tubular necrosis(arrows)(H&E, × 200).

치료 및 경과 : 원인이 밝혀지지 않은 발열이 입원 1병일째부터 일주일간 지속되다가 호전되었고, 급성 신부전으로 10일간 혈액 투석을 시행 받고 호전되어 제28병일에 퇴원하였다. PNH를 진단받고 스테로이드를 복용하다가 용혈에 큰 호전이 없어 현재는 간헐적인 적혈구 수혈 등의 보존적 치료를 받으며 조혈모세포 이식 준비 중이다.

증 례 2

환 아 : 김OO, 14세, 여아

주 소 : 내원 1주 전부터 발생한 복통과 구토 출생력 및 과거력 : 만삭에 체중 3,400 g(50-75 백분위수)으로 자연분만으로 출산하였고 주산기 병력은 없었다. HBsAg 보균자인 것 외에 특이한 병력은 없었다.

현병력 : 내원 5년 전 유행성 이하선염에 이환되었을 때 백혈구 감소증과 혈소판 감소증이 발견되었고 내원 4년전 비출혈로 범혈구 감소증이 발견되어 골수 검사를 시행, 저세포성 골수 소견으로 재생불량 빈혈이 의심되어 본원으로 전원되었다. 별다른 치료 없이 외래 경과를 관찰하던 중에 내원 1주일 전 월경이 시작되면서 복통, 구토가 발생하여 지속되고 고질소혈증과 소변량 감소가 있어 입원하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 활력 징후는 혈압 120/65 mmHg, 심박동수 90/분, 호흡수 20/분, 체온 36.

8℃였다. 의식은 명료하였고 결막은 창백하지 않았고 공막의 황달은 관찰되지 않았다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 장음은 정상이었고 압통이나 반발통은 없었고 간이 1.5 손가락너비로 촉진되었으나 압통은 없었다. 함요부종이나 점상출혈도 관찰되지 않았고 이외에 신체 검진과 신경학적 검사에서 이상소견은 발견되지 않았다.

검사 소견 : 혈액검사에서 백혈구 4,510/μL, 혈색소 6.1 g/dL, 혈소판 108×10³/μL로 범혈구 감소증이 있었고, 고질소혈증(BUN 20 mg/dL, creatinine 2.4 mg/dL)을 보였다. 혈청 전해질은 Na/K/Cl/TCO₂ 136/4/117/18 mmol/L였고 화학검사에서 Ca/P 8.8/3.4 mg/dL, uric acid 4.4 mg/dL, GOT/GPT 69/21 IU/L, total bilirubin 1.2 mg/dL, CK/LD 19/1,215 IU/L였다. 말초혈액도 말표본에서 적혈구는 정구성 정색소성이었으며 anisocytosis, polychromasia, schistocytes, elliptocytes가 관찰되었다. 망상 적혈구 1.5%, 혈장 헤모글로빈 10 mg/dL, haptoglobin<49.1 mg/dL으로 혈관내 용혈의 검사 소견을 보였으나 직접, 간접 Coombs 검사는 음성이었다. Ham 검사가 양성이었다. 소변 검사 소견은 blood 2+, 적혈구 <1/HPF, 백혈구 <1/HPF, 알부민 음성이었고 입원 9병일째 시행한 소변 검사상 hemosiderin 양성, 소변 hemoglobin<0.2였다. C3/C4 80/23 mg/dL, IgG/A/M 1,583/294/160 mg/dL, FANA 양성(1:40), ANCA 음성, anti-double stranded DNA 6.4 IU/mL, HBeAg 양성이었다고, 항혈소판 항체와 혈소판 연관 항체는 음성이었다. 혈액에서 항CD59를 이용하여 flow cytometry로 측정한 PNH 혈구는 적혈구에서 II형 세포(PNH II)가 22.1%, III형 세포(PNH III)가 43.7%였으며, 과립구는 PNH II형과 PNH III형 세포가 82.8%였다. 골수검사에서 적혈구 조혈 세포가 약간 증가되어 있는 정상 세포성 골수 소견이었고 Ham 검사가 양성이었으며 골수세포의 flow cytometry에서 CD59 감소 소견이 보여 PNH에 합당하였다.

방사선 소견 : 신장 초음파에서 양쪽 신장의 부

종이 의심되고 관류는 감소되었으며 자기공명영상 검사에서 T1과 T2 weighted image의 양쪽 신장 피질의 신호 강도가 감소되어 있고 배출 지연의 소견이 보였다.

치료 및 경과 : 수액 치료로 증상이 호전되어 제 17병일째 퇴원하였고 외래에서 경과 관찰하던 중 보호자가 원하여 타병원으로 전원되었다.

고 찰

용혈과 연관된 소아의 급성 신부전의 원인은 과중혈관내 응고 증후군(disseminated intravascular coagulation syndrome, DIC), 용혈 요독 증후군(hemolytic uremic syndrome, HUS), 혈전 혈소판 감소 자반병(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP), 전신 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 양측 신장정맥 혈전증(bilateral renal vein thrombosis), 악성 고혈압(malignant hypertension) 등이 있으며, 그 중 DIC와 HUS가 가장 흔하나[5-7] 본 증례는 PNH와 연관된 급성 신부전의 경우이다.

PNH는 조혈모세포에서 *PIGA* gene의 체성 변이로 만들어진 GPI-deficient clone에서 GPI-anchored proteins인 CD55, CD58, CD59, CD108 등의 세포 표면 보체 활성화 억제 단백질 부족하여 발생한다[8]. 이 세포들은 보체의 활성화를 억제하지 못하므로 세포 표면에서 보체가 활성화되어 보체 매개 혈관내 용혈이 발생하고 혈소판 세포막 단백질의 이상과 혈소판의 활성화로 혈전이 생성된다[1]. 소아에서도 성인의 PNH와 같이 용혈, 골수 부전, 혈전이 발생하는데, 골수 부전은 소아에서 더 흔하고[9] 야간 혈색소뇨증과 혈전증은 성인의 경우보다 드물다[1]. PNH의 일부에서는 반복적인 급성 복통을 호소하는데, 이는 장간막 혈관의 혈전이나 혈관 연축으로 발생하는데, 본 증례의 경우 혈전이 발견되지 않았으므로 이들이 호소한 복통은 혈관 연축에 의한 것으로 생각된다. 증례 2에서와 같이 PNH의 골수 부전이 재생불량 빈

혈과 같은 증상으로 발현할 수 있고 재생불량 빈혈 환자의 10%이상에서 PNH가 발견되므로[10] 재생불량 빈혈 환아에서는 진단 당시와 매년 추적 검사에서 PNH 선별 검사를 하는 것이 권장된다[11]. 용혈성 빈혈과, 빈혈이 호전되지 않는 골수 형성 이상 증후군, 그리고 Budd-Chiari 증후군이나 복부, 두부, 피부 정맥 같은 드문 부위에 발생하는 혈전이 발생할 때에도 PNH 선별 검사가 필요하다[12].

PNH의 진단은 적혈구막의 integrity를 검사하는 Ham 검사와 sucrose 용해 검사 또는 세포 표면의 GPI-anchored protein (CD55, CD59)을 측정하는 flow cytometry로 가능하다. Flow cytometry가 가장 민감한 검사인데[13] 세포 표면의 GPI-anchored protein 표현 정도에 따라 CD55 또는 CD59의 발현이 정상인 세포를 PNH I, <10%인 세포를 PNH II, CD55 또는 CD59의 발현이 완전히 결핍된 세포를 PNH III라 한다. PNH III형 세포의 비율이 높은 환자에서는 용혈 증상이 뚜렷하며, PNH II형 세포의 비율이 높은 환자에서도 감염, 손상, 수술, 임신, 스트레스 등에 의해 보체 활성이 심화되는 경우에 용혈이 발생할 수 있다. GPI-anchored proteins이 결핍된 세포가 10% 미만인 경우에는 용혈의 임상 증상이 없거나 거의 없다[12]. 저자들이 경험한 두 증례 중에서도 PNH III형 적혈구의 비율이 더 높은 증례 2에서 빈혈, 골수 부전 등 PNH의 증상이 더 심하게 나타났으며, 발열이 있었던 증례 1에서 용혈 증상이 더 심하게 나타나서 신부전 증상이 더 심했던 것으로 보인다. 최근에 적혈구 수혈을 한 경우에는 CD55와 CD59를 정상적으로 표현하는 적혈구의 비율이 높아져 진단이 모호해질 수 있으므로 PNH를 진단하기 위해서는 적혈구를 수혈하기 전에 검사하거나 수혈 후 1개월 이후에 검사해야 한다. 과립구의 GPI-anchored protein에 대한 flow cytometry 검사는 적혈구 수혈에 영향을 받지 않으므로 이를 이용할 수도 있다. PNH는 골수부전으로 발전하거나 드물게 급성 골수성 백혈병이 발생할

수 있으므로 골수 흡입 검사, 골수 조직 검사, 세포유전검사 등을 시행한다[12].

PNH의 치료는 대증치료로써, 용혈에 대해서는 스테로이드, androgen, 엽산, 철분제제, 수혈 등을 [1], 혈전에 대해서는 heparin 항응고요법이나 혈전절제술을 시도한다[14]. PNH의 용혈은 보체 매개 세포 용혈 작용이 그 병인이므로 최근에는 보체 억제제가 주목 받고 있어[15] 성인 환자에서 보체 C5에 대한 항체인 eculizumab이 치료제로 사용된 것이 보고된 바 있다[16]. 일부에서는 면역억제제가 효과가 있으며[2] 골수 부전이 지속되는 경우에는 조혈모세포 이식이 추천되지만 골수 부전이 저절로 회복되거나 PNH clone이 사라지는 경우가 있으므로 주의하여야 한다[9]. 증례 1의 환자에서 용혈에 대하여 스테로이드 치료를 하였으나 호전을 보이지 않았고 조혈모세포 이식을 예정하고 있다.

혈관내 용혈에 의한 급성 신부전의 기전은 (a) 혈액량 감소와 신장 허혈, (b) hemoglobin의 직접적인 세뇨관 독성, (c) heme 색소 원주 또는 요산 결정에 의한 세뇨관 폐쇄, (d) 사구체의 fibrin 침착 등과 같이 다양하다[17]. Free hemoglobin은 haptoglobin과 hemopexin과 복합체를 형성하는데 혈장 haptoglobin이 hemoglobin으로 포화되어 free hemoglobin이 혈장에 남게 되면 이는 사구체로 여과되고 일부는 근세뇨관에서 재흡수된다. 여기서 철의 일부는 hemosiderin과 결합하여 침착되고 나머지는 배설되므로 신장 조직에서 신장 피질 근위세뇨관 상피 세포에 hemosiderin이 침착된 소견이 발견되는데[3], 이는 증례 1의 신조직 검사 소견에서 본 바와 같다(Fig. 2A). 증례 2에서와 같이 PNH의 신장자기공명영상검사에서 보이는 신장 피질의 신호강도 감소와 신장 피질-수질 분별의 반전(T1 wighted image) 역시 신장 피질에 hemosiderin이 침착되어 나타나는 소견이다. 이 환자의 입원 9병일째 소변검사서 hemoglobin과 hemosiderin이 측정되지는 않았는데, 이는 증상이 호전된 후의 검사 소견이었다[18]. 자기공

명영상검사에서 신장 피질의 신호 강도가 감소하는 것은 sickle-cell 질환과 인공 심장 판막으로 인한 용혈 시에도 보고된 바 있다[19].

저자들의 두 증례는 용혈 빈혈을 동반한 급성 신부전의 원인 감별 과정에서 PNH를 진단받은 예이다. 증례 1의 환아는 용혈 빈혈을 동반한 급성 신부전의 원인으로 용혈 요독 증후군 등을 감별하기 위해 시행한 신조직 검사에서 세뇨관 상피세포의 철색소 침착과 급성 세뇨관 괴사 소견이 발견되어 PNH를 의심하게 되었으며, Ham 검사와 sucrose 용해 검사가 음성이었으나 flow cytometry로 PNH를 진단하게 되었다. 증례 2의 환아는 재생불량 빈혈로 치료받던 중에 급성 신부전이 발생하여 PNH를 의심, Ham 검사와 flow cytometry로 PNH를 진단한 예이다. 이 환자에서는 C3가 낮은 경향을 보였는데 이 또한 PNH에서 볼 수 있는 소견이다. B형 간염이 PNH와 연관된 예가 보고된 바 없어 이 환자에서의 HBV 보균자 상태가 PNH의 발병에 영향을 끼쳤는지는 알 수 없다.

저자들은 PNH에 의한 급성 신부전의 소아 증례를 보고하며, 용혈을 동반한 소아의 급성 신부전의 감별 진단에서 PNH가 포함되어야 한다고 생각한다.

한 글 요약

PNH는 혈관내 용혈, 야간 혈색소뇨, 혈전증, 골수부전을 특징으로 하는 후천적 질환이며 소아에서는 매우 드물게 발생한다. 급성 신부전은 PNH의 합병증으로 알려져 있지만 우리나라 소아에서의 보고는 아직 없었다. 저자들은 소아에서 PNH로 인한 급성 신부전을 경험하였기에 이를 보고하며 용혈을 동반한 소아의 급성 신부전의 감별 진단에서 PNH가 포함되어야 한다고 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Marry M. van den Heuvel-Eibrink. Paroxy-

- small nocturnal hemoglobinuria in children. *Paediatr Drugs* 2007;9:11-6.
- 2) Karadimitris A, Manavalan JS, Thaler HT, Notaro R, Araten DJ, Nafa K, et al. Abnormal T-cell repertoire is consistent with immune process underlying the pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2000;96:2613-20.
 - 3) Chow KM, Lai FM, Wang AI, Chan YL, Tang NL, Li PK. Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Kidney Dis* 2001;37:e17.
 - 4) Doloxel Z, Dostalkova D, Blantny J, Starha J, Gerykova H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in a girl with hemolysis and hematuria. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1177-9.
 - 5) Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. Nelson textbook of pediatrics. 18th edition. Philadelphia:Saunders, 2007:2181-2.
 - 6) Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, Chan JC. Acute kidney failure: A pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:893.
 - 7) Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, McNeil E. Childhood Acute Renal Failure: 22-Year Experience in a University Hospital in Southern Thailand. *Pediatrics* 2006;118:e786-91.
 - 8) Hall C, Richards SJ, Hillmen P. The glycosylphosphatidylinositol anchor and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria/aplasia model. *Acta Haematol* 2002;108:219-30.
 - 9) van den Heuvel-Eibrink MM, Bredius RG, te Winkel ML, Tamminga R, de Kraker J, Schouten-van Meeteren AY, et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. *Br J Haematol* 2005;128:571-7.
 - 10) Kinoshita T, Inoue N. Relationship between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2002;75:117-22.
 - 11) Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood* 2002;100:3897-902.
 - 12) Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699-709.
 - 13) Richards SJ, Rawstron AC, Hillmen P. Application of flow cytometry to the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry* 2000;42:223-33.
 - 14) Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(Suppl 3):645S-87S.
 - 15) Hill A, Ridley SH, Esser D, Oldroyd RG, Cullen MJ, Kareclas P, et al. Protection of erythrocytes from human complement-mediated lysis by membrane-targeted recombinant soluble CD59: a new approach to PNH therapy. *Blood* 2006;107:2131-7.
 - 16) Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004;350:552-9.
 - 17) Braun SR, Weiss FR, Keller AI, Ciccone JR, Preuss HG. Evaluation of the renal toxicity of heme proteins and their derivatives: a role in the genesis of acute tubule necrosis. *J Exp Med* 1970;131:443-60.
 - 18) Rimola J, Martin J, Puig J, Darnell A, Massuet A. The kidney in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: MRI findings. *Br J Radiol* 2004;77:953-6.
 - 19) Jeong JY, Kim SH, Lee HJ, Sim JS. Atypical low-signal-intensity renal parenchyma: causes and patterns. *Radiographics* 2002;22:833-46.