

## Case report

J Korean Soc Pediatr Nephrol 2012;16:121-125  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3339/jkspn.2012.16.2.121>

ISSN 1226-5292 (print)  
ISSN 2234-4209 (online)

# 정상 마그네슘혈증의 Gitelman 증후군 1례

영남대학교 의과대학 소아과학교실, 서울대학교 의과대학 소아과학교실\*

전영희 · 서지혜 · 정해일\* · 박용훈

Younghee Cheon, M.D., Ph.D.,  
Ji Hye Seo, M.D.,  
Hae Il Cheong, M.D., Ph.D.\*,  
and Yong Hoon Park, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine,  
Yeungnam University, Daegu, Korea  
Department of Pediatrics\*, Seoul National  
University Children's Hospital

**Corresponding Author:** Yong Hoon Park  
Department of Pediatrics, College of Medicine,  
Yeungnam University, Daegu, Korea  
Tel: 053-620-3532, Fax: 053-629-2252  
E-mail: yhpark@med.yu.ac.kr

본 논문은 보건복지부 보건의료기술연구 개발 사업  
의 연구비 지원에 의해 이루어 졌음 (A120099)

Received: 13 September 2012  
Revised: 25 September 2012  
Accepted: 4 October 2012

## Gitelman Syndrome with Normal Serum Magnesium

Gitelman syndrome is an autosomal recessive renal tubular disorder characterized by hypokalemic metabolic alkalosis, and it is distinguished from Batter syndrome by hypomagnesemia and hypocalciuria. This disorder is caused by mutation in *SLC12A3* gene which encodes thiazide-sensitive  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  cotransporter (NCCT) which is expressed in the apical membrane of cells, lining distal convoluted tubule. A 8-year old boy who presented with Rolandic epilepsy, and horseshoe kidney accidentally showed clinical features of metabolic alkalosis, hypokalemia, hypocalciuria without hypomagnesemia. So we identified a heterozygote mutation and an abnormal splicing in the *SLC12A3* gene, encoding NCCT. The mutation was detected in the exon 15 and 22 of *SLC12A3* gene.

**Key words:** Gitelman syndrome, Thiazide-sensitive  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  cotransporter (NCCT), *SLC12A3* gene, hypokalemia, normal serum magnesium

## 서론

Gitelman 증후군은 저칼륨혈증과 대사성 알칼리혈증을 주증상으로 하며 저마그네슘혈증을 동반하는 열성 유전성 세뇨관 질환이다. 발병 원인은 thiazide 이뇨제가 작용하는 부위인 원위 굽슬 세뇨관 꼭대기쪽 막(apical membrane)의  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  cotransporter (NCCT) 결함에 의한 것으로 원위 세뇨관에서 나트륨 재흡수가 감소하면서 배설이 증가되어 체액량이 결핍되면 레닌-안지오텐신-알도스테론 체계가 자극되고 나트륨의 재흡수가 촉진되는 과정에서 칼륨이온 및 수소이온과 교환되므로 저칼륨혈증과 대사성 알칼리혈증이 유발된다[1].

Gitelman 증후군은 발병 연령이 늦어 사춘기 혹은 성인에서 진단이 되며 임상양상이 대개 무증상 혹은 드물게 복통, 구토, 다뇨, 성장 지연과 마그네슘 결핍에 의한 쇠약감, 근육통, 근강직성 경련 등이 있을 수 있다[2]. 저칼륨성 대사성 알칼리혈증, 고혈압을 동반하지 않는 혈장 레닌과 알도스테론의 상승

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

등은 Gitelman 증후군과 Batter 증후군에서 공통적으로 관찰되는 임상 양상이지만, Batter 증후군과 달리 Gitelman 증후군은 혈중 마그네슘이 감소되고 요중 칼슘 배설이 감소되는 특징을 가지고 있다[3]. 그러나 저마그네슘혈증과 저칼슘뇨증은 Gitelman 증후군을 진단하는 절대적인 기준이 아닐 수 있다고 주장되고 있으며 국내에서 정상 마그네슘혈증을 보이는 비전형적 Gitelman 증후군을 성인에서 보고한 예[4]가 있으나 소아에서는 보고된 바가 아직 없다.

이에 저자는 Rolandic 간질 및 마제신을 진단받고 주기적으로 진료받던 환아가 발열 및 상기도 감염 증상이 있어 시행한 혈액검사에서 혈중 마그네슘 저하 없이 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리혈증이 지속되어 시행한 유전자 검사로 Gitelman 증후군이 진단된 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

**증례**

**환자:** 이○○, 8세 남아

**주소:** 저칼륨혈증

**현병력:** 병원에 오기 3일전 발생한 발열과 상기도 감염 증세로 개인 소아과 병원에서 혈액검사를 시행하였으며 우연히 저칼륨혈증이 발견되어 본원으로 왔다.

**과거력:** 환자는 2.8 kg, 만삭으로 출생하였다. 4세에 신장 초음파에서 마제신을 진단 받았고, 6세에 수면 중 전신 강직 증세를 보여 시행한 뇌파검사서 수면시 중심 측두부에 극파가 관찰되어 Rolandic 간질로 진단받고 Topiramate를 복용하면서 본원 외래에서 추적 관찰 중이었으나 저칼륨혈증은 관찰된 바 없었다. 최근 이뇨제 및 하제 등의 약물 복용이나 구토를 한 적도 없었다.

**가족력:** 환자는 형제 중 첫째 아이이며 동생은 특이병력 없이 건강하고, 아빠도 특이병력이 없었다. 엄마는 성장기에 경련 증상이 반복되었으나 성인이 된 후 소실되었다.

**진찰 결과:** 체중은 22.2 kg (10-25 백분위수), 신장은 121 cm (10-25 백분위수) 이었다. 병원에 왔을 때 활력징후는 혈압 90/60 mmHg, 맥박수 107회/분, 호흡수 24회/분, 체온은 36.4°C 였다. 전신적으로 아파 보이지 않았고, 의식은 명료하였으며, 경부 진찰에서 경정맥의 확장은 보이지 않았고, 흉부 진찰 소견상 호흡음은 청명하였으며 심음은 규칙적이었다. 복부와 사지 진찰 결과 이상은 없었고 운동 검사와 감각계 검사는 모두 정상이었다.

**검사소견:** 입원할 때의 혈액 가스분석결과 pH 7.45, PCO<sub>2</sub> 37 mmHg, PO<sub>2</sub> 31.2 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.3 mmol/L로 경한

대사성 알칼리혈증을 보였다. 혈청 전해질 검사에서 Na<sup>+</sup> 138 mEq/L, K<sup>+</sup> 2.1 mEq/L, Cl<sup>-</sup> 99 mEq/L, Mg<sup>2+</sup> 2.3 mg/dL, Ca<sup>2+</sup> 9.1 mg/dL, P<sup>-</sup> 3.7 mg/dL로 저칼륨혈증이 관찰되었다. 혈장 레닌 활성도는 3.13 ng/ml/hr이었고, 알도스테론은 36.55 pg/mL였다.

일회 뇨(spot urine) 검사에서 Na<sup>+</sup> 65 mEq/L, K<sup>+</sup> 97.7 mEq/L, Cl<sup>-</sup> 109 mEq/L였고 Mg<sup>2+</sup> 3.6 mg/dL, Ca<sup>2+</sup> 1.3 mg/dL 였으며, 마그네슘 분획 배설률은 4.1% 였고, 칼슘/크레아티닌 농도비는 0.03 mg/mg으로 저칼슘뇨증이 관찰되었으며 24시간 뇨 칼슘배설은 3.3 mg/dL 이었다. 크레아틴 청소율은 128 ml/min/1.73m<sup>2</sup>으로 정상범위였으며, transtubular potassium concentration gradient (TTKG)가 17로 증가되어 있었다. 일반혈액검사서 백혈구는 3,630/mm<sup>3</sup>, 혈색소 13.5 g/dL, 혈소판 294,000/mm<sup>3</sup>이었고 BUN 8.21 mg/dL, Cr 0.45 mg/dL 였다(Table 1).

**방사선 결과:** 흉부 X선 촬영에서는 특별한 이상은 없었으며, 신장 초음파에서 마제신 소견이 관찰되었고 신석회침착증(nephrocalcinosis)과 수신증(hydronephrosis)은 없었다. 6세에 경련 진단을 위해 시행한 뇌 자기공명 영상은 정상이었다.

**유전자검사 결과:** 말초 혈액 유핵세포에서 RNA를 추출한 후 역전사-중합효소 연쇄 반응법을 이용하여 *SLC12A3* 유전자 mRNA 전장에 대해 염기서열분석을 시행하였다.

Table 1. Initial Laboratory Findings of the Patient

	Initial data
Plasma electrolyte	
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	138
K <sup>+</sup> (mEq/L)	2.1
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	99
Mg <sup>2+</sup> (mg/dL)	2.3
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)	9.1
P <sup>-</sup> (mg/dL)	3.7
Plasma pH	7.45
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	37
PO <sub>2</sub> (mmHg)	31.2
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	25.3
Plasma renin (ng/ml/hr)	3.13
Plasma aldosterone (pg/mL)	36.55
Serum Osmol (mOsm/kg)	269
Urine Osmol (mOsm/kg)	698
CCr (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	128
Urine electrolyte	
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	65
K <sup>+</sup> (mEq/L)	97.7
Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	109
Mg <sup>2+</sup> (mg/dL)	3.6
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)	1.3

그 결과 15번 Exon의 133번째 CGC 코돈이 TGC 코돈으로 바뀌어 Arginin이 Cystine으로 치환되는 이종접합체성 (heterozygous) 돌연변이가 발견되었고, 또한 22번 Exon의 158번째 CTC 코돈이 CAC 코돈으로 바뀌어 Leucine이 Histamine으로 치환되는 이종접합체성 돌연변이가 관찰되었다.

**치료와 경과:** 환자는 정상 마그네슘혈증을 유지하면서 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증, 저칼슘뇨증이 지속되어 입원 직후부터 염화칼륨을 7 mEq/kg로 보충하여 혈청 칼륨이 3.3 mEq/L까지 교정되었다. 이후 환아는 유전자 검사를 통해 Gitelman 증후군으로 진단하였으며 2 mEq/kg에 해당되는 칼륨 제제를 매일 복용하여 혈청 칼륨은 3.5-3.7 mEq/L, 혈청 마그네슘은 2.1-2.4 mg/dL를 유지하면서 외래에서 추적 관찰하고 있으며 현재까지 Gitelman 증후군에 동반된 증상은 관찰되고 있지 않다.

## 고찰

1962년 Batter 등[5]은 성장지연, 다음, 다뇨와 야뇨증을 나타내는 2명의 환자에서 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증 및 사구체결장치(juxtaglomerular apparatus)의 과증식증을 관찰한 후 Batter 증후군으로 처음 보고하였고, 1966년 Gitelman [6]은 저마그네슘혈증, 저칼슘뇨증을 동반한 저칼륨혈증과 대사성 알칼리혈증을 나타내는 3명의 여성 환자를 Batter 증후군과 구분하여 Gitelman 증후군이라 명명하였다. Gitelman 증후군은 처음 보고된 이후로 30여 년간 Batter 증후군의 이형으로 간주되었으나, 1996년에 특정 원인 운반체 단백질의 변이가 밝혀지면서 Batter 증후군과는 다른 질환으로 구분이 되었다.

Batter 증후군은 헨리씨 고리 굽은 상행각에서 나트륨 재흡수의 장애에 의한 것으로 꼭대기쪽 막의  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  cotransporter (NKCC2)나  $\text{K}^+$  channel (ROMK) 혹은 기저 외측막의  $\text{Cl}^-$  channel (ClC-Kb) 등을 발현하는 유전자의 변형에 기인하는 것으로 알려져 있다[7, 8]. 반면 Gitelman 증후군은 원위 굽은 세뇨관의 NCCT 결함에 의한 것으로, 16번 상염색체 장완에 위치한 *SCL12A3* 유전자의 변형에 의해 발병한다고 보고되었고[9] 현재까지 백 가지 이상의 돌연변이가 발견되었다. 이중 missense 돌연변이가 가장 흔하며 돌연변이에 따라서 발병기전 및 증상이 다를 것으로 생각하였으나, Eva 등[10]은 동일한 돌연변이를 가지는 환자에서 동일한 증상이 나타나지 않는다고 보고하면서 환자마다 다양하게 나타나는 임상양상은 유전자형에 의해서 결정되기 보

다는 성별, 조절유전자(regulatory genes) 및 환경 등에 따라 다를 수 있다고 주장하였다. Gitelman 증후군은 무증상 혹은 비특이적인 다양한 증상으로 나타날 수 있으며 임상 양상, 혈액 및 뇨검사를 통해 진단하기도 하지만 최근에서 *SLC12A3* 유전자 분석을 통해 확진하고 있다. 증례에서 보고한 환아도 Gitelman 증후군으로 진단받기 이전에 경련 증세가 있었으나 전해질 이상이 없는 Rolandic 간질로 진단받았으며, 이후 Gitelman 증후군을 시사할 만한 증상 없이 지내다가 혈중 마그네슘 저하없이 저칼륨혈증을 관찰하고 유전자 검사를 통해 우연히 진단된 경우였다.

Kurtz 등[11]은 Gitelman 증후군 진단 기준으로 만성 신성 저칼륨혈증, 만성 신성 저마그네슘혈증, 정상 혹은 정상 범위 하한선의 혈압, 2.5 mmol/L 이하의 저칼슘뇨증 및 이뇨제의 사용 병력이 없어야 한다고 보고하였고, 추가로 소변의  $\text{Cl}^-$  농도가 100 mmol/L 이상일 때 Gitelman 증후군으로 진단하는 것에 도움이 될 수 있다고 보고하였다. 저마그네슘혈증 환자에서는 마그네슘 분획 배설률이 평균 15% (4-48%)로 증가되고 4% 이상이면 신장을 통한 마그네슘 배설이 비정상적으로 증가된 것으로 간주할 수 있으며[12], 저칼슘뇨증의 기준은 Bianchetti 등[13]에 의하면 청소년에서는 칼슘/크레아티닌의 비율이 0.1 mol/mol 이하 혹은 0.04 mg/mg 이하일 때 Gitelman 증후군에 해당하다고 정의하였다. 증례에서 소개한 환아는 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증과 저칼슘뇨증이 있고 혈압은 정상이었으며 이뇨제 사용 병력이 없는 것이 Gitelman 증후군에 해당하였으나 정상 마그네슘혈증을 나타내어 전형적인 Gitelman 증후군의 기준에는 부합되지 않는 결과였다.

Batter 증후군과 달리 Gitelman 증후군에서 저마그네슘혈증이 유발되는 원인은 확실히 밝혀져 있지 않으나, Gitelman 증후군에서 마그네슘 배설이 증가되는 원인으로 저칼륨혈증이 원위 세뇨관 세포에서 마그네슘 흡수를 감소시킬 수 있고, NCCT가 차단되거나 기능을 못하는 경우에 알도스테론에 의하여 활성화되는 상피 나트륨 channel (epithelial  $\text{Na}^+$  channel)에 의해 나트륨 재흡수가 일어나면서 세뇨관 내강의 음전하가 유발되어 마그네슘 운반 단백질인 paracellin-1에 의한 마그네슘 배설이 증가되기 때문이며, 원위 세뇨관 세포들의 자연사(apoptosis)에 의해 세포 표면이 감소되어 마그네슘 재흡수를 차단하기 때문이라고 보고된 바 있다[14, 15].

Gitelman 증후군의 진단에 있어서 저마그네슘혈증과 저칼슘뇨증은 Batter 증후군과 감별하는 중요한 요소이지만 Yoo 등[16]은 정상 마그네슘혈증을 보이면서 원위 세뇨관의 NCCT 유전자 변이를 가진 비전형적 Gitelman 증후군 환자

를 보고한 바 있고, Bettinelli 등[17]은 30명의 Gitelman 증후군 환자를 분석한 결과 10%에서 정상 마그네슘혈증이 있음을 보고하였다. 이는 Gitelman 증후군이 진단 초기에는 혈중 마그네슘이 정상 범위를 유지할 수 있기 때문이며 [18], Ring 등[19]은 16세 여자 환자에서 혈청 마그네슘이 초기에는 정상이었다가 병의 진행과정에서 점차 저마그네슘혈증으로 진행되는 것을 보고한 바 있다. 이와같이 소아에서 Gitelman 증후군이 발병하는 경우에 저칼륨혈증에 정상 마그네슘혈증이 동반될 수 있으나 이전에는 Batter 증후군으로 오인되는 경우가 다수 있었다.

Gitelman 증후군에서는 고레닌혈증과 고알도스테론혈증을 특징으로 하지만 드물게 혈장 알도스테론 농도가 정상을 유지하기도 한다. 이는 Gitelman 증후군에서 저칼륨혈증이 부신의 알도스테론 생산을 직접적으로 억제하는 효과 때문이라고 보고되고 있으며[11] 본 증례에서 환자의 경우에도 정상 마그네슘혈증을 보이면서 혈중 알도스테론 및 레닌이 정상 소견을 보이고 있어 위의 주장에 부합되는 결과를 관찰할 수 있었다.

환아의 경우 Rolandic 간질 및 마제신으로 진단 후 본원 외래에서 주기적으로 추적 관찰하고 있었으나 이전에 저칼륨혈증이 관찰된 바 없었고, 상기도 감염으로 인한 발열이 동반되어 시행한 혈액검사서 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증이 지속되었으나 정상 마그네슘혈증이 관찰되어 *SLC12A3* 유전자 검사를 시행하였으며 Gitelman 증후군으로 확진한 후 지속적으로 칼륨 보충을 시행하면서 혈중 칼륨 및 마그네슘의 균형을 유지하고 있으므로 이에 증례를 소개하는 바이다.

## 요약

Gitelman 증후군은 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증, 고레닌혈증, 고알도스테론혈증, 저마그네슘혈증, 저칼슘뇨증, 고마그네슘뇨증과 정상 혈압을 특징으로 하는 상염색체 열성 유전성 세뇨관 질환이며 *SLC12A3* 유전자 돌연변이로 인해 원위 곱슬 세뇨관의 NCCT의 결함을 유발하여 초래된다. 환아는 Rolandic 간질 및 마제신으로 진단받고 본원 외래에서 주기적으로 진료받던 환아로 혈액검사서 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리혈증이 지속되었지만 정상 마그네슘혈증이 관찰되어 유전자검사를 통해 *SLC12A3* 유전자 돌연변이를 확인하였고 Gitelman 증후군으로 진단한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## References

- 1) Yong KK, Ho SC, Yong-Soo K, Euy JC. Acquired Gitelman syndrome. *Electrolytes and blood pressure* 2009;7:5-8.
- 2) Lee YT, Wang IF, Lin TH, Huang CT. Gitelman syndrome: report of three cases and literature review. *J Med Sci* 2006;22:357-62.
- 3) Barakat AJ, Rennert OM. Gitelman syndrome. *J Nephrol* 2001; 14:43-7.
- 4) Jeon JS, Kim YM, Noh H, Han DC. A case of atypical Gitelman's syndrome with normomagnesemia and normal magnesium excretion. *Korean J Nephrol* 2004;23:626-9.
- 5) Batter FC, Pronove P, Gill JR, Maccardie RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962;33: 811-28.
- 6) Gitelman HJ, Hraham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;78:221-35.
- 7) Koonrad M, Vollmer M, Lemmink HH, Van Den Hauvel LP, Jeck N, Vargas-Poussou R, et al. Mutations in the chloride channel gene, *CLCNKB* as a cause of classic Batter's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1449-59.
- 8) Zilikovic I, Szargel R, Hawash A, Labay V, Hatib I, Bohen N, et al. A novel mutation in the chloride channel gene, *CLCNKB*, cause of Gitelman and Bartter syndrome. *Kidney Int* 2003;63: 24-32.
- 9) Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Batter's syndrome; inherited hypokalaemia is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996;12:24-30.
- 10) Eva RM, Qing C, Rene JB, OD. Gitelman's syndrome: towards genotype-phenotype correlations? *Pediatr Nephrol* 2007;22: 326-32.
- 11) Kurtz I. Molecular pathogenesis of Batter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int* 1998;54:1396-410.
- 12) Farahnak A. Hypomagnesemia. *Iranian J Kidney Disease* 2010;4(1):13-9.
- 13) Binchetti MG, Edefonti A, Bettinelli A. The biochemical diagnosis of Gitelman disease and the definition of "hypocalciuria". *Pediatr Nephrol* 2003;18:409-11.
- 14) Ellison DH. Divalent cation transport by the distal nephron: Insights from Batter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol* 2000;279:F616-F625.
- 15) Dai LJ, Ritchie G, Kerstan D, Kang HS, Cole DE, Quamme GA. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physio Rev* 2001;81:51-84.
- 16) Yoo TH, Lee SH, Yoon KS, Baek HW, Chung JH, Lee TW, et al. Identification of novel mutations in Na-Cl cotransporter gene in a Korean patient with atypical Gitelman's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;42:11-6.

- 17) Bettinelli A, Consonni D, Bianchetti MG, Colussi G, Casari G. Aldosterone influences serum magnesium in Gitelman syndrome. *Nephron* 2000;86:236.
- 18) Nine AVM. Inherited forms of renal hypomagnesemia: an update. *Pediatr Nephrol* 2009;24:697-705.
- 19) Ring T, Knoers N, Oh MS, Halperin ML. Reevaluation of the criteria for the clinical diagnosis of Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17:612-6.