

Case report

J Korean Soc Pediatr Nephrol 2013;17:122-126
DOI: <http://dx.doi.org/10.3339/jkspn.2013.17.2.122>

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

8개월 여아에서 다발성 결석으로 진단된 시스틴뇨증 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과*, 의학유전학센터†
강은구* · 이주훈* · 이범희*† · 김구환† · 박영서*

Eun Gu Kang, M.D.*,
Joo Hoon Lee, M.D.*,
Beom Hee Lee, M.D.*†,
Gu-Hwan Kim, Ph.D.†,
and Young Seo Park, M.D.*

Department of Pediatrics* and Medical Genetics Center†, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding Author: Young Seo Park
Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea
Tel: 02-3010-3386, Fax: 02-473-3725
E-mail: yspark@amc.seoul.kr

Received: 22 July 2013
Revised: 10 August 2013
Accepted: 13 August 2013

A Case of Cystinuria with Multiple Renal Stones in an 8-month-old Girl

Cystinuria is an autosomal recessive disease characterized by impaired transport of cystine and dibasic amino acids in the proximal renal tubule, resulting in the formation of cystine stones. It is believed to account for about 1% of all kidney stones and up to 10% of pediatric stones. Here we report a case of cystinuria with multiple renal stones confirmed by genetic mutational analysis. An 8-month-old girl was admitted to AMC with persistent fever and multiple renal stones. A renal sonogram showed multiple stones at the right renal pelvis, right distal ureter, and left renal medullary portion. An approximately 1 cm renal stone was extracted spontaneously, and stone analysis revealed it to be composed entirely of cystine. Cystinuria was confirmed by increased urine dibasic amino acid levels, including cysteine, and genetic mutational analysis showed the patient to be a homozygote for the pathogenic c. 1820del (p.L607fs) of *SLC3A1*. Despite treatment with oral hydration and urinary alkalinization, and restricted intake of animal protein, the stones increased in size and number. The patient has since been treated with thiopronin.

Key words: Cystinuria, Urolithiasis, *SLC3A1* protein, Human

서론

소아에서의 요로 결석의 빈도는 성인에 비해서 낮으나 전세계적으로 증가 추세에 있으며 결석의 발생률은 나이에 따라 차이가 있어 나이가 많아짐에 따라 그 발생률의 증가를 보인다. 소아에서는 요로 결석에서 특징적인 복통이나 혈뇨는 성인에 비해 상대적으로 적어 5세 미만의 환자에서는 약 56% 정도에서만 복통이나 혈뇨를 보인다. 특히 1세 미만의 요로 결석 환아를 대상으로 한 연구에서 보챔이 40%로 가장 흔한 증상이었고 요로감염, 혈뇨, 무증상이 각각 16% 정도로 관찰되었다[1]. 소아의 약 40%에서 요로 결석의 가족력이 있으며 나이가 어릴수록 관련된 대사 이상 질환의 빈도가 높게 보고 되고 있어[2] 소아의 요로 결석 질환에서는 기저의 대사질환을 고려해야 한다. 요

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.

로 결석과 관련된 대사 이상 질환은 고칼슘뇨증이 가장 흔히 나타나고 그 외 고요산뇨증이나 시스틴뇨증 등도 원인이 될 수 있다[3]. 시스틴뇨증은 근위세뇨관에서 시스틴을 비롯한 이염기 아미노산의 재흡수 장애로 발생하는 것으로 시스틴뇨증에 의한 요로 결석은 성인에서 약 1-2% 정도이나 소아에서는 10% 까지 보고되고 있다[4]. 저자들은 *SLC3A1* 유전자 변이에 의한 시스틴뇨증으로 다발성 요로결석을 보인 8개월 여아를 보고하고자 한다.

증례

환아: 임○○, 8 개월 여아

주소: 5일 동안의 발열

현병력: 재태연령 37주 4일, 3.7 kg 정상질식 분만한 환아로 산전 검사 및 선천성 대사 이상 검사에서 특이소견 없었다. 생후 5개월 경 요로감염으로 타원에서 치료 받았으며 당시 시행한 복부초음파에서 신결석 확인되어 경과관찰 중이었다. 내원 5일 전 발열이 있어 타원에 입원하여 항생제 치료하였으나 증상 지속되어 전원되었다.

가족력: 2녀 중 둘째로 요로 결석을 포함한 다른 가족력

은 없었다.

계통적 병력: 발열 이외 다른 호소 증상은 없었다.

진찰 소견: 혈압 94/62 mmHg, 심박수 120 회/분, 호흡수 24 회/분, 체온 38.6°C이었고, 체중 9.3 kg (75-90 백분위수), 키 78 cm (90-95 백분위수)로 측정되었고, 특이 소견은 없었다.

검사 결과: 혈액 검사에서 백혈구 수 21,300/mm³, 혈색소 10.0 g/dL, 혈소판 수 220,000/mm³, 혈액 요소 질소 6 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.46 mg/dL, 칼슘 9.0 mg/dL, 인 5.8 mg/dL, 요산 3.3 mg/dL, C-반응성 단백 9.15 mg/dL로 확인되었다. 소변 검사에서 비중 1.015, pH 7.0, 소변 백혈구 3+, 질산염 음성, 잠혈 반응 3+로 확인되었고, 소변 현미경 검사에서 보이는 결정은 없었다. 1회 배설뇨 칼슘-크레아티닌 비(spot urine Ca/Cr ratio)는 0.18 이었다.

단순 복부 촬영에서 오른쪽 신장과 하부 요관에 위치한 결석이 확인되었다. 복부 초음파에서 오른쪽 신우의 결석으로 인해 수신증이 동반되어 있었고 오른쪽 하부 요관의 결석으로 인해 오른쪽 요관의 전반적인 확장 및 내부에 고음영의 물질이 확인되었고 왼쪽 신장의 수질에도 다수의 결석이 있었다(Fig. 1A-1C). 99m-Tc DMSA 신 스캔에서 오른쪽 신장의 기능 저하가 관찰되었다.

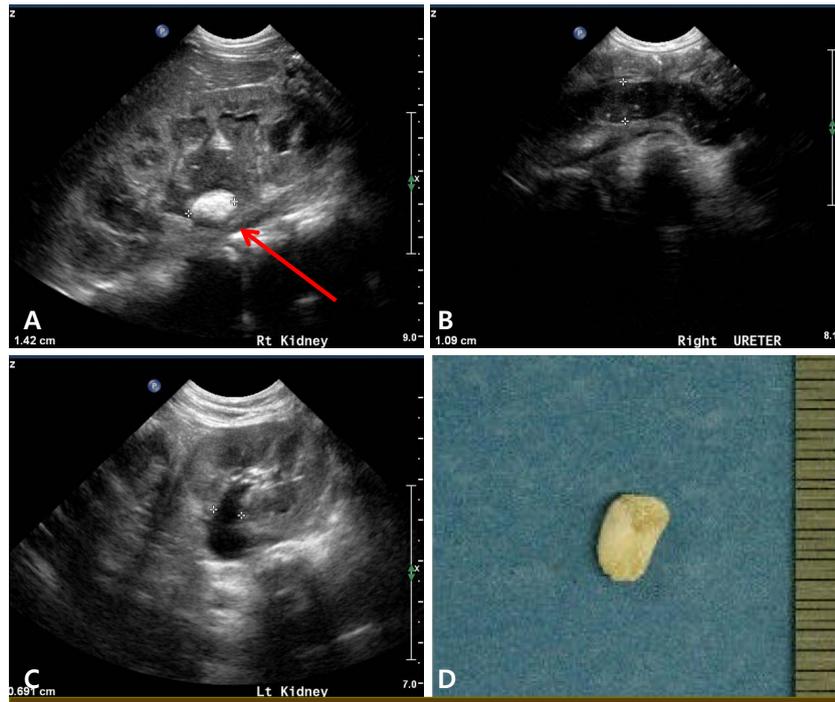


Fig. 1. (A) Kidney sonography showed renal stones at right renal pelvis causing hydronephrosis filled with infectious debris. (B) A stone was also found at right distal ureter. (C) Multiple stones were also suspected at left renal medullary portion. (D) About 1 cm sized renal stone was extracted spontaneously. Stone analysis revealed 100% of cystine.

치료와 경과: 요로 감염의 치료를 위해 정맥주사로 cefotaxime을 투여하였고 혈액 배양 검사 및 소변 배양 검사는 음성으로 확인되었으나 발열 및 C-반응성 단백의 수치의 상승이 지속되어 입원 3일째 imipenem으로 항생제를 변경하였고 이후 감염은 조절되었다.

입원 4일째 1 cm 크기의 결석이 자연 배출되어 결석 성분 분석을 시행하였고 100% 시스틴으로 확인되었다(Fig. 1D). 혈청 아미노산 분석에서는 특이 소견 없었으나 1회 배설뇨 아미노산 분석에서 Cystine 5,358 μmol/g creatinine (참고치: 68-710), Ornithine 7,849 μmol/g creatinine (참고치: 55-364), Lysine 14,910 μmol/g creatinine (참고치: 189-850), Arginine 9,746 μmol/g creatinine (참고치: 38-165)로 이염기 아미노산(Dibasic amino acid)의 증가가 있었고 *SCL3A1* 유전자의 exon 10에서 c.1820del (p.L607fs) 돌연변이의 동형 접합자로 확인되어 시스틴뇨증으로 진단할 수 있었다. 환자의 부모와 언니는 모두 *SCL3A1* c.1820del (p.L607fs) 돌연변이의 이형 접합자로 확인되었다(Fig. 2).

환아는 다량의 수액 섭취, 동물성 단백질 제한 및 소변 알칼리화를 위해 구연산칼륨을 복용하였으나 진단 1년 후 시행한 복부 초음파에서 오른쪽 요관의 결석은 보이지 않으나 다른 부분의 결석의 수와 크기가 증가 추세 보여 thi-

opronin (10 mg/kg/day) 투여하며 경과 관찰 중이다. 현재 thiopronin 투여 시작한 지 6개월이 경과하였으며 특별한 부작용 없이 치료 지속 중으로 초음파에서 결석의 크기 및 수 증가는 보이지 않고 있다.

고찰

시스틴뇨증은 상염체 열성 유전 질환으로 근위세뇨관과 위장관에 존재하는 rBAT/B(0,+)
아미노산 운반체의 이상으로 시스틴(cystine), 라이신(lysine), 아르기닌(arginine), 오르티닌(orthinine)의 흡수 과정 장애가 발생하는 것으로 이로 인해 이염기 아미노산의 과배설이 일어나고 원위세뇨관에서 이염기 아미노산의 농도가 높아지게 된다. 다른 아미노산과 달리 시스틴은 소변의 낮은 pH에서 용해도가 낮아져서 결석이 형성되게 된다[5]. 시스틴뇨증 환자의 약 50% 이상에서 요로 결석이 발생하며 그 중 75% 이상은 양측성으로 발생하며 대부분의 경우 재발성 요로 결석으로 인해 반복적인 치료를 필요로 하게 된다. 전세계적으로 시스틴뇨증의 유병률은 1:7,000 정도로 예상되나 인종별로 차이가 커서 리비아 유대인에서는 1:2,500으로, 스웨덴인에서는 1:100,000로 보

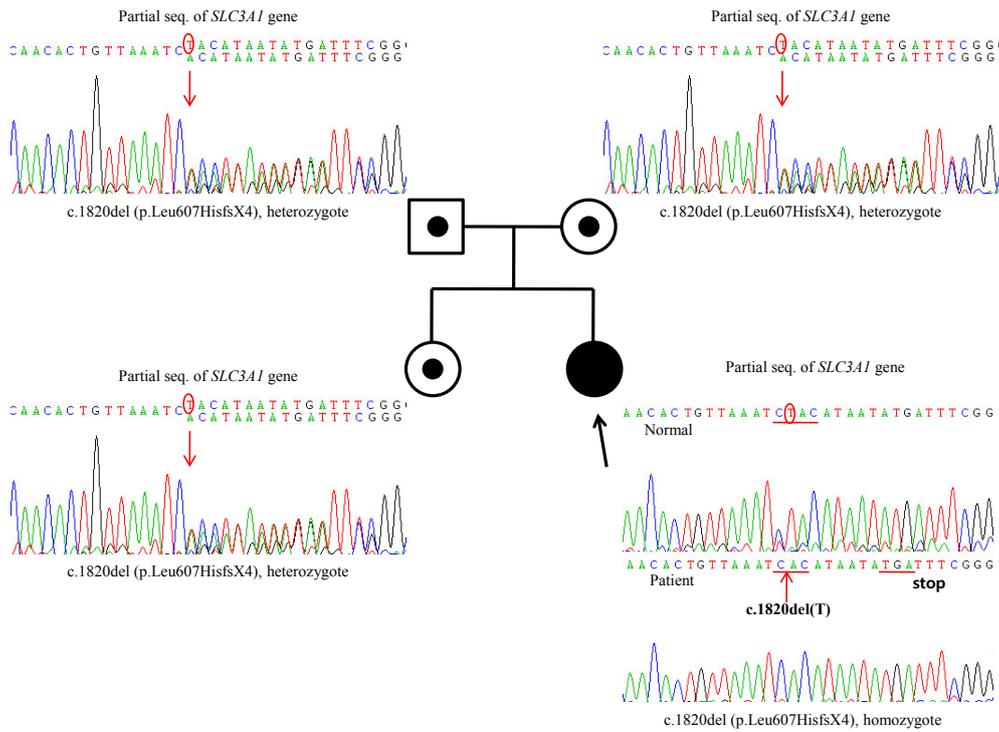


Fig. 2. Genetic mutational analysis showed pathogenic homozygote mutations for *SLC3A1*. Family study for genetic mutation revealed heterozygote of the above mutation in her father, mother and older sister.

고되었다[6]. 우리나라에서의 유병율에 대한 연구는 아직 없으나 국내에서 시스틴뇨증은 1981년 성인 환자 2례[7]가 처음 보고 되었고 1984년 처음으로 소아[8]에서 보고되었으며 이후 4례[9, 10]가 더 보고되어 현재까지 총 7례가 보고되었다.

시스틴뇨증은 상염색체 열성 유전 질환이지만, 어떤 경우의 이형접합자에서 상염색체 우성이나 불완전 침투율(incomplete penetrance)의 형태를 보여 소변 시스틴의 배설이 병적이지 않을 정도로 증가되어 있는 경우도 있다. 따라서 유전자 분석이 가능하지 않았을 때는 시스틴뇨증 환자를 부모의 소변 시스틴 배설량에 따른 표현형을 바탕으로 type I 혹은 non-type I으로 구분하였다. Type I은 이형접합자에서 소변 시스틴 배설이 100 $\mu\text{mol/g}$ creatinine 이하인 경우로 상염색체 열성으로 유전을 하는 경우이다. 반면, 100-1,000 $\mu\text{mol/g}$ creatinine인 경우(type III)와 1,000 $\mu\text{mol/g}$ creatinine 이상인 경우(type II)는 non-type I로 분류하였는데, 이는 상염색체 우성의 불완전 침투율을 보인 경우로 볼 수 있다[6]. 본 증례의 경우, 부모의 소변 시스틴 배설량을 측정하지 않아 환자의 표현형의 분류는 알 수 없었다.

시스틴뇨증 보인자의 경우, 4세 이전에는 신장의 아미노산 운반체의 불완전한 발현으로 인해서 일과성 신생아 시스틴뇨증이 생길 수 있기 때문에 진단에 주의를 해야 하는데[5], 본 증례에서 환자의 진단 나이는 8개월로 일과성 신생아 시스틴뇨증과 감별 진단이 필요하나 이 환아는 유전자 변이가 확인되어 시스틴뇨증으로 진단할 수 있었다.

시스틴뇨증과 관련된 유전자는 *SLC3A1*가 1994년 처음 알려졌고 이 유전자는 rBAT/B(0,+) 아미노산 운반체에서 rBAT를 합성에 관여하는 것으로 주로 type I 시스틴뇨증과 연관되어 있으며 지금까지 약 130여 개의 돌연변이가 알려졌다. 또 다른 유전자인 *SLC7A9*는 1999년 처음 보고되었고 B(0,+)를 합성하며 주로 non-type I 시스틴뇨증과 연관되어 있고 현재까지 약 100여 개의 돌연변이가 보고되었다. 현재까지 국내 보고된 시스틴뇨증에 의한 시스틴 결석 환자에서 유전자 변이가 함께 보고된 것은 없으나 본 증례에서 확인된 *SLC3A1* 유전자 exon 10 c.1820del (p.L607fs) 결실 돌연변이는 2000년 일본에서 보고된 바가 있다[11].

시스틴뇨증의 진단은 소변의 현미경 검사로 육각형의 시스틴 결정을 확인하면 진단적 가치가 있으나 환자의 약 25%에서만 관찰이 가능하다. Cyanide-nitroprusside 검사를 선별 검사로 이용할 수 있으나 이 검사는 비특이적인 검사로 Fanconi 증후군, 호모시스틴뇨증, ampicillin이나 sulfa를 포함한 약물 복용 등에 의해서도 양성으로 나타날 수 있다. 24 시간 소변 검사에서 시스틴 배설이 증가를 확

인하는 것이 가장 확실한 진단법이나 24시간 소변을 모으기 어려운 영아에서는 1회 배설뇨 시스틴-크레아티닌 비가 진단에 도움이 되며, 가능한 경우 결석 성분 분석을 할 수도 있다.

시스틴뇨증 치료의 핵심은 결석 크기의 증가를 예방하여 비뇨기과적 시술의 횟수를 줄이는데 있다. 먼저 충분한 수분 섭취를 통해서 소변 내의 시스틴 포화도를 낮추거나, 구연산칼륨이나 중탄산염을 이용하여 소변 pH 7 이상으로 유지하여 시스틴의 용해도를 높이는 치료를 시도해 볼 수 있다. 하지만 많은 경우 본 증례에서처럼 이러한 치료에도 불구하고 결석의 크기가 증가하여 thiol계 약물의 사용을 고려하게 된다. 가장 흔히 d-penicillamin (30 mg/kg/day)과 tiopronin (alpha-mercaptopyropionylglycine, 15 mg/kg/day)을 사용하는데 이 약물은 시스틴의 di-sulfide 결합을 환원시켜 시스틴을 2개의 시스테인(cysteine)으로 분해한다.

이런 thiol계 약물은 부작용으로 입맛의 변화, 피부-점막 병변, 면역복합체 막성 신증후군으로 인한 단백뇨, 약물로 인한 홍반성 낭창, 중증 근무력증 등의 면역 관련 질환이나 피부 발진 등이 생기며 드물게 백혈구 감소증이나 혈소판 감소증 등의 혈액 이상이 발생할 수도 있고 이런 부작용으로 인해 약물을 잘 복용하지 않거나 치료를 중지하게 된다.

환자의 치료 순응도를 높이기 위해서는, 약물의 부작용을 줄이면서 소변의 시스틴 농도를 최소로 유지시킬 수 있는 약물의 적정용량을 결정하는 것이 중요하다. DeBerardinis 등의 11명의 시스틴뇨증 소아 환자를 대상으로 한 연구에서 d-penicillamin 용량을 소량부터 증량하였을 때 1,203-환자-개월 치료 기간(patient-month treatment period) 동안 2번의 의미 있는 부작용만이 발생하였다고 보고하였다. 또한 11명의 환자 중 6명에서 결석 크기의 증가나 급성 결석 증상을 경험하였는데, 이 환자들은 대부분 당시 치료 순응도가 낮았던 것으로 확인되었다[12].

신결석의 발생은 만성 신질환 발생의 위험 인자이며 시스틴뇨증 등 신결석 형성과 관련된 유전성 질환이 만성 신질환 발생의 좀더 높은 위험성을 가지는 것으로 알려져 있다. 시스틴뇨증에서 만성 신질환의 발생은 5-17% 사이로 보고되었으며, 이와 관련된 위험 인자는 남성, 결석 제거를 위한 개복수술을 한 횟수가 많은 경우, 신적출술을 받은 경우였다[13].

시스틴뇨증을 비롯한 대사 이상 질환에 의한 요로 결석은 반복적인 결석으로 만성 신질환의 발생 가능성이 있으므로 조기 진단과 정기적 경과관찰이 필수적이다. 따라서 소아 요로 결석 환자에서 시스틴뇨증에 대한 검사를 시행

해 보는 것이 필요하겠다.

요약

8개월 여아가 지속적인 발열 및 다발성 요로 결석으로 입원하여 시행한 신장 초음파에서 오른쪽 신우 및 요관, 왼쪽 수질 부위의 다발성 요로 결석이 보였고, 자연 배출된 1 cm 크기의 결석이 100% 시스틴석으로 확인되었다. 소변 검사에서 시스틴을 비롯한 이염기 아미노산의 상승과 유전자 검사에서 *SLC3A1*의 c.1820del (p.L607fs)의 동형접합자로 확인되어 시스틴뇨증으로 진단되었다. 충분한 수분 섭취와 소변 알칼리화, 동물성 단백질 제한에도 불구하고 결석의 수와 크기가 증가하여 현재는 tiopronin으로 치료 중이다.

References

- 1) Guven AG, Koyun M, Baysal YE, Akman S, Alimoglu E, Akbas H, et al. Urolithiasis in the first year of life. *Pediatr Nephrol* 2010;25:129-34.
- 2) Sas DJ. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2062-8.
- 3) Lee HK, Lee SH, Han KH, Lee BH, Choi HJ, Ha IS, et al. Urinary Lithiasis in Children: A Single Center Study. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2007;11:280-7.
- 4) Knoll T, Zollner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:19-24.
- 5) Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:19.
- 6) Claes DJ, Jackson E. Cystinuria: mechanisms and management. *Pediatr Nephrol* 2012;27:2031-8.
- 7) Hah ST YJ, Yoon JB. Cystine Stone : Report of Two Cases. *Korean J Uro* 1981;22:451-5.
- 8) Yoon DK SY, Koh SK. A Case of Cystine Stone. *Korean J Uro* 1984;25:112-6.
- 9) Cho CH HK, Park JK, Kim KH. A Case of Cystine Stone in a Child. *Korean J Uro* 1986;27:933-8.
- 10) Choi JE YB, Park HW, Park JH, Ha IS, Jeong HI, Choi Y, Choi H, Kim IW. Cystinuria 3 Cases. *J Korean Pediatr Soc.* 1995;38: 245-51.
- 11) Egoshi KI, Akakura K, Kodama T, Ito H. Identification of five novel *SLC3A1* (rBAT) gene mutations in Japanese cystinuria. *Kidney Int* 2000;57:25-32.
- 12) DeBerardinis RJ, Coughlin CR, 2nd, Kaplan P. Penicillamine therapy for pediatric cystinuria: experience from a cohort of American children. *J Urol* 2008;180:2620-3.
- 13) Assimos DG, Leslie SW, Ng C, Strem SB, Hart LJ. The impact of cystinuria on renal function. *J Urol* 2002;168:27-30.