류마티스관절염 환자에 동반된 Gitelman 증후군

박민기, 이지현, 김성준, 박수호, 박석기, 최준설, 황지연

메리놀병원 류마티스 내과

Rheumatoid arthritis accompanied by Gitelman syndrome

Min Gi Park, Ji Hyun Lee, Sung Jun Kim, Su Ho Park, Suk Ki Park, Joon Sul Choi, Ji Yeon Hwang

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Maryknoll Medical Center, Busan, Korea

Gitelman syndrome is a condition caused by a mutation of the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter gene on the distal convoluted tubule. It results in a variety of clinical features, including hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalciuria, and metabolic alkalosis. It is often diagnosed in asymptomatic adults presented with unexplained hypokalemia; however, it is sometimes associated with muscular cramps, numbness, fatigue, weakness, or paralysis. We experienced a case of rheumatoid arthritis accompanied by Gitelman syndrome, presented with hand tremor. We diagnosed her using renal clearance study and genetic analysis. Here, we report our experiences regarding this case along with a literature review.

Keywords: Gitelman syndrome; Rheumatoid arthritis; Furosemide; Thiazides; Genetic testing

서 론

Gitelman 증후군은 원위세뇨관 내강 막의 Na-Cl cotransporter (NCCT) 결함에 의한 유전적 질환으로 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증, 저칼슘뇨증 및 저마그네슘혈증을 나타내며 다양한 임상상을 보인다[1]. Bartter 증후군과 혼동되기 쉬우나 Bartter 증후군의 경우 헨레 고리의 굽은 상행각에서 유전적 원인에 의한 결함으로 인해 발생하며, 저마그네슘혈증이나 저칼슘뇨증이 나타나지 않는 점 등으로 감별된다[2]. 임상적인 특징 및 이뇨제를 이용한 신 청소율 검사(renal clearance study)가 진단에 이용되며, 16번째 상염색체에 있는

solute carrier protein family 12 (SLC12) A3 유전자의 돌연변이에 의해 초래된다는 것이 밝혀지면서 SLC12A3 유전자에 대한 유전자 분석이 진단에 이용되고 있다[3]. 하지만 SLC12A3 유전자 이상이 동반되지 않은 예도 보고되고 있다[4].

저자들은 7년 전 류마티스관절염으로 진단 후 약물치료 중이던 환자에서 내원 1개월 전부터 손떨림 증상이 있어 시행한 검사상 저칼륨혈증, 저칼슘뇨증 및 대사성 알칼리증을 관찰하였고, 이뇨제를 이용한 신 청소율 검사를 통해 Gitelman 증후군으로 진단하였다. 국내에서는 아직 류마티스관절염에 병발한 Gitelman 증후군은 보고된 바가 없어 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: March 4, 2016, Revised: May 20, 2016
Accepted: June 2, 2016

Corresponding Author: Ji Hyun Lee, Division of Rheumatology, Maryknoll Medical Center, 121 Junggu-ro, Jung-gu, Busan 48972, Korea
Tel: +82-51-461-2732, Fax: +82-51-465-7470
E-mail: ete@lycos.co.kr

증 례

환 자: 여자, 52세

주 소: 손떨림

과거력: 45세 때 오른쪽 검지 근위지관절, 중지 근위지관

Copyright © 2017 Yeungnam University College of Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

절, 양쪽 손목관절, 양쪽 어깨, 양쪽 무릎의 통증 및 연조직 부종, 아침에 1시간 이상 지속되는 관절 및 관절 주위의 경직, 혈청 류마티스인자 26.4 IU/mL (range, 0-15 IU/mL), 수부 X선 촬영상 양쪽 중지 근위지관절 및 약지 근위지관절의 골미란 소견(Fig. 1)이 있어 1987년 미국 류마티스학회 진단 기준에 따라 류마티스관절염으로 진단받았다. 이후 7년간 하루 methylprednisolone 2 mg 및 hydroxychloroquine 200 mg을 복용 중이었다. 2013년 8월 시행한 혈액검사에서 혈청 칼륨이 3.2 mEq/L (range, 3.5-5.3 mEq/L)로 저칼륨혈증을 보였으나 당시 원인에 대한 검사는 하지 않았으며, 이후에도 혈청 칼륨을 검사한 적은 없었다. 평소 하제나 이뇨제의 복용력은 없었으며, 2009년 2월부터 4개월간 aceclofenac을 복용한 적이 있으나 이후에는 소염제를 복용하지 않았고, 구토나 설사 등의 증상도 없었다.

가족력: 이란성 쌍둥이 동생이 있어 전해질 검사를 시행하였으며 혈청 전해질 검사상 나트륨 144 mEq/L, 칼륨 3.6 mEq/L, 염소 106 mEq/L, 칼슘 9.4 mg/dL, 마그네슘 2.1 mg/dL로 정도의 저칼륨혈증이 관찰되었으나 더 이상의 검사는 거부하여 시행하지 못하였다.

현병력: 내원 1개월 전부터 컵이나 수저를 들 때 손떨림이 발생하여 본원 신경과를 방문하였으며, 손떨림 외에도 간헐적으로 발생하는 사지의 위약감 및 저린감을 호소하였다. 신경과에서 시행한 두부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT) 및 뇌파검사, 신경학적 검사에서 이상 소견은 없었고 혈액검사상 칼륨 3.0 mEq/L로 저칼륨혈증이 발견되어 내과로 의뢰되었다.

진찰소견: 혈압 110/70 mmHg, 맥박 65회/분, 호흡수 17회

Fig. 1. X-ray of the hands. Radiograph of both hands shows soft tissue swelling and periarticular bony erosions in the 3rd and 4th proximal interphalangeal joints.

/분, 체온 36.4°C였으며, 관절통이나 연조직 부종은 없었다. 구강건조 증상이나 안구건조 증상은 관찰되지 않았다.

검사소견: 입원 당시 동맥혈 가스 분석 검사에서 pH 7.42, PaCO₂ 46.7 mmHg, PaO₂ 93.9 mmHg, HCO₃ 29.9 mEq/L로 대사성 알칼리혈증을 보였다. 혈청 전해질 검사상 나트륨 145 mEq/L, 칼륨 3.0 mEq/L, 염소 102 mEq/L, 칼슘 8.3 mg/dL (range, 8.5-10.1 mg/dL), 마그네슘 1.7 mg/dL (range, 1.6-2.5 mg/dL)로 저칼륨혈증이 관찰되었다. 알부민으로 교정한 칼슘 수치는 8.54 mg/dL (range, 8.74-10.34 mg/dL)였으며, 혈청 삼투압 294 mOsm/kg, 요 삼투압 475 mOsm/kg이었다. 일회뇨 검사에서 나트륨 28 mEq/L, 칼륨 24.1 mEq/L, 염소 22 mEq/L, 칼슘 5.7 mg/dL, 마그네슘 2.9 mg/dL, 크레아티닌 33.8 mg/dL였으며, 경세관 칼륨 경사(transtubular potassium concentration gradient)는 4.97로 증가되어 있었다. 24시간 요검사서 칼슘 102.9 mg/day (range, 20-275 mg/day), 칼륨 24.74 mEq/day (range, 25-125 mEq/day), 염소 31.85 mEq/day (range, 100-250 mEq/day)이었다. 일회뇨의 칼슘/크레아티닌 농도 비는 0.052로 저칼슘뇨증이 관찰되었으며, 양와위 혈장 레닌 활성도는 0.98 ng/mL/hr (range, 0.15-2.33 ng/mL/hr), 양와위 알도스테론은 15.57 pg/mL (range, 13-145 pg/mL)였다. 부갑상선 호르몬은 84.0 pg/mL (range, 13-53 pg/mL)였고 갑상선 호르몬은 정상이었으며, 성장호르몬도 0.68 ng/mL (range, 0.08-6.30 ng/mL)로 정상이었다. 혈청 류마티스인자는 29.1 IU/mL (range, 0-15 IU/mL), 항CCP항체 0.6 U/mL (range, 0-5 U/mL), C-반응단백질 0.64 mg/L였다. 항핵항체 역가 검사는 음성이었으며, 항Ro항체와 항La항체도 음성이었다.

방사선 결과: 흉부 X선 촬영상 특이 소견은 없었으며, 갑상선 초음파 및 복부 CT상에도 특이 소견은 없었다.

신 청소율 검사 결과: 수분 부하 후 유리수분 청소율(CH₂O)은 9.8 mL/min/100 mL GFR, 염소 청소율(C_{Cl}) 1.3 mL/min/100 mL GFR, 나트륨 분획배설률(FE_{Na}) 1.3%, 염소 분획배설률(FE_{Cl}) 1.4%였다. Furosemide 투여 후에는 유리수분 청소율 1.9 mL/min/100 mL GFR, 염소 청소율 21.8 mL/min/100 mL GFR, 나트륨 분획배설률 22.5%, 염소 분획배설률 31.3%로 현저한 변화가 관찰되었다. 하지만, thiazide 투여 후에는 유리수분 청소율 10.3 mL/min/100 mL GFR, 염소 청소율 5.0 mL/min/100 mL GFR, 나트륨 분획배설률 4.3%, 염소 분획배설률 4.5%로 유의한 변화가 없었다. 마그네슘 분획배설률(FE_{Mg}) 및 칼슘 분획배설률(FE_{Ca})도 수분 부하 후 각각 1.9%, 2.0%에서 furosemide 투여 후에는 16.2%, 11.2%로 현저하게 증가하였으나, thiazide 투여 후에는 1.7%, 1.2%로 변화가 없

Table 1. Result of renal clearance study

	Water loading	Thiazide loading	Furosemide loading
C_{H_2O} (mL/min 100 mLGFR)	9.8	10.3	1.9
C_{Cl} (mL/min 100 mLGFR)	1.3	5.0	21.8
DFCR (%)	88.0	67.0	7.9
FDDC (%)	9.9	12.8	21.2
FE_{Na} (%)	1.3	4.3	22.5
FE_K (%)	9.4	9.7	44.8
FE_{Cl} (%)	1.4	4.5	31.3
FE_{Mg} (%)	1.9	1.7	16.2
FE_{Ca} (%)	2.0	1.2	11.2

C_{H_2O} , free water clearance; C_{Cl} , chloride clearance; DFCR, distal fractional chloride reabsorption; FDDC, fractional distal delivery of chloride; FE_{Na} , fractional excretion of sodium; FE_K , fractional excretion of potassium; FE_{Cl} , fractional excretion of chloride; FE_{Mg} , fractional excretion of magnesium; FE_{Ca} , fractional excretion of calcium.

었다(Table 1).

유전자 검사 결과: SLC12A3 유전자에 대한 염기서열 분석을 시행하였으며, 총 26개의 exon에 대한 direct sequencing을 시행하였다. Chromosome 16q13에 존재하는 SLC12A3에 대한 분석에서 SLC12A3 유전자 돌연변이는 발견되지 않았다.

치료와 경과: 경구 염화칼륨 및 spironolactone을 투약하였으며, 혈청 전해질 검사에서 칼륨이 3.6-4.1 mEq/L로 유지되었다. 현재 손떨림 및 사지 위약감, 저린감은 모두 호전되어 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

Gitelman 증후군은 원위세뇨관 내강막의 NCCT 결함으로 발생하는 유전성 질환으로 헨레 고리의 상행각에서 염소 재흡수의 장애로 인해 발생하는 Bartter 증후군과 같이 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증을 보인다. 그러나 Bartter 증후군과 달리 저마그네슘혈증과 저칼슘뇨증이 동반되고 심각한 장애는 드물며, 증상 발현의 시기가 사춘기나 그 이후인 점 등이 차이가 있다. 비교적 경한 증상들을 보이는 것으로 알려져 있으나 사지나 전신의 위약감, 사지 저림, 피로, 현기증과 같은 비특이적인 증상에서부터 마비 증상이나 부정맥, 실신 등이 발생하기도 한다. 대부분의 증상이 전해질의 이상과 관련이 있으나 전해질 이상의 정도와 증상 정도는 비례하지 않는 것으로 알려져 있다. 다수의 환자에서 정상 범위보다 낮은 혈압이 관찰되며, 일부에서는 관절통이 관찰되기도 한다.

저마그네슘혈증이 지속되는 경우 칼슘피로인산(calcium

Fig. 2. X-ray of the knee (A) anterior-posterior and (B) lateral images. No chondrocalcinosis was found.

pyrophosphate)의 용해도를 변화시켜 관절 내에 피로인산염의 침착이 증가하며 피로인산염 관절병증(pyrophosphate arthropathy), 즉 가성통풍에 의한 관절염이 발생할 수 있다[5]. 본 환자의 경우 관절의 부종이 동반되지 않아서 활액의 결정을 확인하지 못했지만, 방사선사진에서 연골 석회화 소견이 관찰되지 않아 가성통풍은 배제하였다(Fig. 2).

Gitelman 증후군의 진단을 위해서는 임상적 특징 및 이뇨제를 이용한 신 청소율 검사, 유전자 분석 등이 이용된다. 임상적 특징 중 Kurtz가 제시한 진단에 필요한 소견으로 만성 신성 저칼륨혈증, 만성 신성 저마그네슘혈증, 정상이거나 정상 범위 하한선인 혈압, 저칼슘뇨증, 그리고 이뇨제의 사용 병력이 없을 것 등 다섯 가지가 있다[6]. 임상적 특징을 만족하는 경우 진단에 무리가 없으나 임상적 기준만으로 진단이 어려운 예외가 있다[3]. 마그네슘을 섭취하고 있거나 근육량이 적은 경우, 체액량이 증가된 경우에는 저칼슘뇨증이 보이지 않으며, thiazide, cisplatin을 복용 중인 경우 Gitelman 증후군과 유사한 임상적 양상을 보이게 된다. 또한 정상 마그네슘혈증을 보이는 Gitelman 증후군 환자도 약 10% 정도 되는 것으로 보고되고 있다[7]. 본 증례도 정상 마그네슘혈증을 보이는 비전형적인 경우에 해당하였다. 이러한 경우 이뇨제를 이용한 신 청소율 검사 및 유전자 검사가 진단에 도움이 된다.

Furosemide와 thiazide를 이용한 신 청소율 검사[8]는 신 세뇨관 부위별의 재흡수 장애를 확인하기 위한 검사이다. Gitelman 증후군 환자에서는 수분 부하 후 최대 이뇨 상태가 유지될 때 furosemide를 투여하면 염소 청소율의 증가 및 원위분획 염소재흡수율의 감소 소견을 보이지만, thiazide에는 반응을 보이지 않는다. 이는 헨레 고리의 상행각이 아닌 원위세뇨관의 장애를 시사하며, Gitelman 증후군의 병태생리가 원위세뇨관에 존재하는 NCCT의 결함에 의한 것임을 보여주고 있다. 본 증례도 furosemide를 투여한 후에는 염소

청소율이 16배 증가하고 원위분획 염소재흡수율은 1/11배로 감소하는 등 현저한 변화를 보였으나, thiazide에는 유의한 변화가 없었다. 또한 나트륨, 마그네슘, 칼슘의 분획배설률도 furosemide 투여 후에는 현저하게 증가하였으나, thiazide 투여 후에는 변화가 없었다. 이러한 신 청소율 검사 결과에 따라 Gitelman 증후군으로 진단하였다.

유전자 검사는 Gitelman 증후군 환자에서 SLC12A3 유전자 내 돌연변이가 발견된 이래[1] Gitelman 증후군 진단에 이용되고 있다. SLC12A3 유전자는 NCCT, 혹은 thiazide sensitive cotransporter라고 불리며 16번 염색체의 장완에 위치하고 있다. 하지만 SLC12A3 유전자 검사는 일부 실험실에서만 가능하고 비용이 고가이기 때문에 시행에 어려움이 있으며, SLC12A3 유전자 이상이 관찰되지 않더라도 Gitelman 증후군을 배제할 수 없다는 한계점이 있다. 이는 SLC12A3 유전자 이상이 동반되지 않거나[4], chloride channel Kb (CLCNKB) 유전자 이상을 동반한 경우도 보고되고 있기 때문이며[9], SLC12A3 유전자 이상이 관찰되지 않는 경우 추가로 CLCNKB에 대한 유전자 분석도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 신 청소율 검사 및 유전자 검사 이외에도 환자의 신조직에서 NCCT 단백질의 발현을 평가하거나, 요침체에서 NCCT의 발현을 평가하는 방법도 연구되고 있다.

Gitelman 증후군은 보통 선천성 NCCT 유전자 결함으로 발생하나 드물게 이차성으로도 발생하며, 보고된 이차성 Gitelman 증후군의 경우 대부분 자가면역질환과 관련이 있었고 주로 쇼그렌증후군에 병발되어 있었다. 쇼그렌증후군의 경우 NCCT에 대한 자가항체가 관찰된 증례가 있으며, 이러한 자가항체가 병인으로 고려되고 있으나 정확한 기전은 밝혀지지 않았다[10]. 류마티스관절염에서 동반될 수 있는 신장 침범 소견으로 매산지움 증식성 사구체신염(mesangial proliferative glomerulonephritis), 신장 아밀로이드증(renal amyloidosis), 막성 신병증(membranous nephritis), 국소 증식성 사구체신염(focal proliferative glomerulonephritis) 등이 알려져 있으며, gold compounds, D-penicillamine, tumor necrosis factor blocking receptor 등의 약제가 신장 침범과 관련이 있는 것으로 보고된 바 있다.[11] 하지만 Gitelman 증후군이 동반된 경우는 보고가 된 적이 없으며, 향후 류마티스관절염이나 쇼그렌증후군과 같은 자가면역질환과 Gitelman 증후군의 연관성에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

아직 근본적인 치료방법은 없으나 근 무력감이나 근경련 등의 증상을 초래하는 저칼륨혈증이 있는 경우 골격근 세포 내 칼륨의 농도 저하를 막기 위해 저칼륨혈증을 교정하기

위한 약제를 사용한다. 단순한 칼륨의 투여만으로는 저칼륨혈증의 교정이 어렵고 마그네슘, spironolactone, amiloride, 염화칼륨 등의 단독 혹은 복합 치료를 시도하고 있다.

저자들은 손떨림을 동반한 류마티스관절염 환자에서 임상적 특징 및 이노제를 이용한 신 청소율 검사, 유전자 분석을 통해 Gitelman 증후군으로 진단한 1예를 경험하였다. 국내에서는 아직 류마티스관절염에 병발한 Gitelman 증후군은 보고된 바가 없어 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 드물지만 Gitelman 증후군이 자가면역질환과 동반되어 보고된 경우가 있으므로 그 양상을 숙지하는 것이 진단에 도움이 될 것으로 생각하며, 이에 대한 더 많은 연구가 이뤄져야 할 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12:24-30.
2. Al Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. *World J Methodol* 2015;5:55-61.
3. Riancho JA, Saro G, Sañudo C, Izquierdo MJ, Zarrabeitia MT. Gitelman syndrome: genetic and expression analysis of the thiazide-sensitive sodium-chloride transporter in blood cells. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:217-20.
4. Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, Debaix H, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:693-703.
5. Gupta R, Hu V, Reynolds T, Harrison R. Sclerоchoroidal calcification associated with Gitelman syndrome and calcium pyrophosphate dihydrate deposition. *J Clin Pathol* 2005;58:1334-5.
6. Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int* 1998;54:1396-410.
7. Bettinelli A, Consonni D, Bianchetti MG, Colussi G, Casari G. Aldosterone influences serum magnesium in Gitelman syndrome. *Nephron* 2000;86:236.
8. Yeum CH, Kim SW, Ma SK, Ko JH, Nah MY, Kim NH, et al. Attenuated renal excretion in response to thiazide diuretics in Gitelman's syndrome: a case report. *J Korean Med Sci* 2002;17:567-70.
9. Zelikovic I, Szargel R, Hawash A, Labay V, Hatib I, Cohen

- N, et al. A novel mutation in the chloride channel gene, CLCNKB, as a cause of Gitelman and Bartter syndromes. *Kidney Int* 2003;63:24-32.
10. Kim YK, Song HC, Kim YS, Choi EJ. Acquired gitelman syndrome. *Electrolyte Blood Press* 2009;7:5-8.
11. Icardi A, Araghi P, Ciabattini M, Romano U, Lazzarini P, Bianchi G. Kidney involvement in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2003;55:76-85.