

A Case of Focal Segmental Glomerulosclerosis in Turner Syndrome

A Rum Han,¹ Young Ki Lee,¹ Hyun Yon Jung,¹ Jae Hyun Park,¹ Jung-Woo Noh,¹
Eun Suk Nam²

¹Departments of Internal Medicine, and Hallym Kidney Research Institute Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

²Departments of Pathology, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

터너증후군 환자에서 발생한 국소분절사구체경화증 1예

한아름,¹ 이영기,¹ 정현연,¹ 박재현,¹ 노정우,¹ 남은숙²

¹한림대학교 의과대학 내과학교실 및 신장연구소

²한림대학교 의과대학 병리학교실

Turner syndrome is usually accompanied with various anomalies. Congenital urological and renal abnormalities are often associated with this syndrome. The occurrence of glomerulonephritis is uncommon. An 18-year-old woman showed fatigue and profound proteinuria. She had been diagnosed with Turner syndrome in her age of 15. The kidney biopsy specimen examined by light microscopy, immunofluorescence and electron microscopic examination revealed focal segmental glomerulosclerosis. This is the first case report of focal segmental glomerulosclerosis in turner syndrome in South Korea.

Key Words: Focal Segmental, Glomerulosclerosis, Proteinuria, Turner syndrome

터너증후군은 여성에게서 발생하는 성염색체 질환으로 X 염색체의 결손 (45, X) 또는 구조적 이상에 의해 발생한다. 특징적 임상소견으로 원발성 무월경, 불임, 저신장, 익상경 (webbed neck) 등이 있다. 또한 심혈관계 질환, 근골격계 질환, 신장 질환 및 내분비계 질환이 동반되는 경우가 많다.¹

한편 터너증후군 환자에서 사구체질환이 발생하는 경우는 흔치 않으며, 아직까지 그 기전도 명확하지 않다. 저자들은

터너증후군 환자에서 국소분절 사구체경화증이 동반한 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증례

환 자: 여자, 18세

주 소: 피로감, 단백뇨

현병력: 3년 전에 학교 검진에서 단백뇨가 발견되어 소아과에 내원하였으며, 24시간 단백뇨 0.9g으로 enalapril 10

Corresponding Author : Young Ki Lee, Department of Internal Medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University, 1, Singil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul, 150-950, Korea
TEL: +82-2-829-5214 FAX: +82-2-846-4669 E-mail: km2071@unitel.co.kr

Received : Feb. 13, 2014

Revised : Mar. 30, 2014

Accepted : Apr. 23, 2014

mg/day 6개월 동안 복용하다가 스스로 중단하였다. 내원 2주 전부터 기운이 없고 피로감이 심해져 다시 병원에 왔다.

과거력: 3년 전에 터너증후군, 46,X,der(X)del(X) (p10) del (X) (q25)으로 진단받고 호르몬(drospirenone, estradiol) 치료를 받고 있었다.

가족력: 특별한 사항 없음.

진찰 소견: 혈압 100/60 mmHg, 맥박 68회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.4℃ 이었다. 신체검사상에서 신장은 157 cm, 몸무게는 51 kg 이었다. 흉부 진찰에서 특이 소견 없었으며, 복부 촉진상 압통은 관찰되지 않았다. 양쪽 다리에 오목부종(pitting edema)은 없었다.

검사 소견: 혈액검사상에서 백혈구 6,380/mm³, 혈색소 12.8 g/dL, 헤마토크리트 36.8%, 혈소판 348,000/mm³이었다. 생화학검사상에서 BUN 12.3 mg/dL, 크레아티닌 0.81 mg/dL, 나트륨 139 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 총단백질 5.7 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST 20 U/L, ALT 24 U/L, alkaline phosphatase 68 IU/L, 총빌리루빈 0.3 mg/dL, 공복혈당 86 mg/dL, 칼슘 8.8 mg/dL, 총콜레스테롤 190 mg/dL 이었다. 혈청 검사에서 C3 132 mg/dL, C4 28.7 mg/dL, IgA 185 mg/dL로 정상이었다. HBsAg 음성, Anti-HBs 양성, Anti-HCV 음성이었다. 소변검사상 비중

1.020, pH 6.0, 단백 (3+), 적혈구 20-29개/고배율시야, 백혈구 10-19개/고배율시야, 단회뇨의 단백-크레아티닌 농도비는 3.6이었다.

영상학적 검사: 복부 초음파에서 오른쪽 신장 크기는 9.8 cm, 왼쪽 신장 크기는 10.8 cm로 측정되었다. 실질의 에코가 다소 증가한 소견이 있었으나 수신증은 관찰되지 않았다.

신생검 소견: 부종은 없었으나 단백뇨의 양이 많아 내원 2일째 신생검을 시행하였다. 총 12개 사구체 중 4개 사구체에서 완전 경화증(global sclerosis)이 관찰되었다. 대부분의 사구체에서 크기가 증가되었고, 2개 사구체에서는 약간의 매산자음 기질의 확장과 분절성 경화소견이 관찰되었으며, 또한 국소적인 세뇨관 위축과 간질내 거품세포가 관찰되었다(Fig. 1A). 면역형광 염색에서는 일부 경화된 사구체에서 IgG, C3의 침착이 보였고 IgA 침착은 관찰되지 않았다. 전자 현미경 검사에서 발돌기(foot process)의 전반적인 소실과 기저막의 두께가 불규칙하게 관찰되었으며 고밀도 전자 물질의 침착은 관찰되지 않았다(Fig. 1B).

치료 및 경과: 신생검 결과 국소분절사구체경화증으로 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blocker, losartan 25 mg/day)를 복용하기 시작하였다. 1년 후 단회뇨의 단백-크레아티닌 농도비는 1.9로 약간 감소하였다.

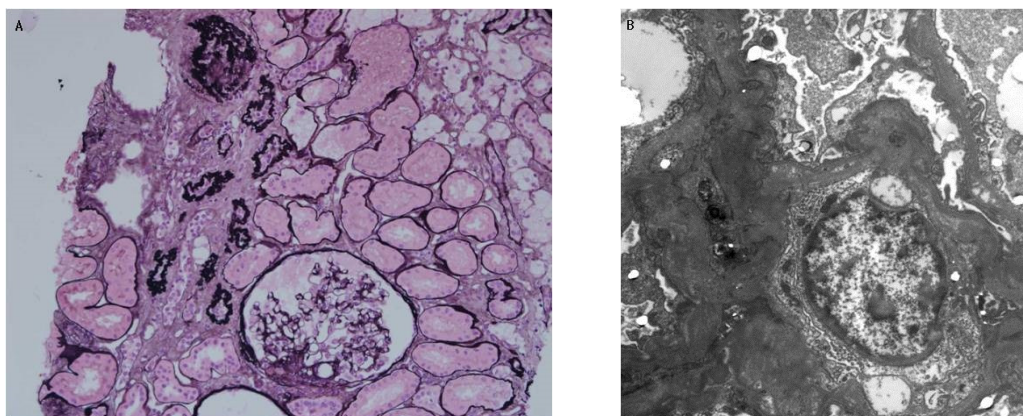


Figure 1. Jones-silver stain reveals segmental sclerosis in two glomeruli and tubular atrophy and interstitial foam cells(A,x200). Electron microscopy displays diffuse effacement of foot processes. There is no electron dense material deposit(B).

고찰

터너증후군은 X 염색체 중의 하나가 전부 소실 또는 부분 소실로 인해 발생하는 염색체 이상 질환이다. 출생한 신생아 2000~3000명 중 1명의 빈도로 발생하여 여성에서 가장 흔한 성염색체 질환 중 하나이다. 특징적인 임상 양상은 저신장과 성선 발달 부전이며 그 외에도 심혈관계, 근골격계, 신장, 소화기계, 자가면역계 질환이 잘 동반된다고 알려져 있다.² 특징적인 염색체 이상은 성염색체 하나가 완전히 소실된 45,X와 45,X/46,XX 또는 45,X/46,Xi(Xq) 등의 섞임증(mosaicism)과 46,Xi(Xq) 또는 46,Xr(X) 등의 X 염색체 구조 이상 등 세 가지이며, 이들 중 45,X가 가장 많은 것으로 알려져 있다.³ 이번 증례에서는 46,X,der(X)del(X)(p10)del(X)(q25)의 핵형이 관찰되었다.

흔하게 발생하는 신장 기형으로는 마제신, 중복 신우, 회전 이상, 신우요관폐색이 있으며,¹ 우리나라에서는 불완전 중복신우 및 마제신을 동반한 터너증후군이 발표된 바 있다. 이러한 기형은 흔히 현저한 장애를 초래하지는 않지만 신우신염과 신우요관 폐색의 위험성을 증가시켜 만성적인 신장 기능 이상을 초래할 가능성이 있다.

터너증후군에서 사구체질환의 발병 보고는 많지 않으며,

국소분절사구체경화증, 막성신병증 등 소수의 경우만이 보고된 바 있다(Table 1). 국내에서는 아직까지 터너증후군 환자에서 사구체질환을 동반한 사례가 없었다. Goodyer 등⁴은 염색체형이 46,del(x)(P11)인 터너 증후군 환자에서 막 증식성사구체신염이 발생한 경우를 처음으로 보고하였다. 국소분절사구체경화증에 대해서는 Chan 등⁵이 18세 터너증후군 환자에서 말기신부전으로 진행한 국소분절사구체경화증을 보고하였으며, Wattad 등⁶도 터너증후군 환자에서 만성신부전으로 진행한 국소분절사구체경화증을 두 번째로 보고하였다. 또한 터너증후군의 치료 과정에서 막성신병증이 발병한 증례들이 있었으며, 소아 특발성 관절염이 동반된 환자에서 D-penicillamine 치료 중에 발생한 경우⁷와 재조합 인간 성장 호르몬(rhGH) 치료를 받는 동안 막성 신병증이 발생한 경우도 있었다.⁸

터너증후군 환자에서 신장의 구조적인 기형이 동반되는 경우는 45,X 핵형에서 더 흔하게 나타나는 것으로 보고되었고, Nakamura 등⁹은 터너증후군에 동반하는 신장 기형이 사구체질환 발생과 연관성이 있을 가능성을 제시하였다. 그러나 본 증례에서는 신우신염, 방광 요관 역류나 적혈구 과다증은 나타나지 않았다. 또한 IgM이 증가된 선천성 면역결핍질환이 X 염색체 연관질환인 점 등으로 보아 X 염색

Table 1. Six cases of Turner syndrome with glomerulonephritis

No	Year	Karyotype	Age (y)	Presenting symptoms	Serum Cr (mg/dL)	Serum albumin (g/dL)	Proteinuria (g/day)	Diagnosis	Renal recovery	Reference
1	1982	46X, del(X)(p 11)	12	Hematuria, Pyuria	0.5	3.5	1.58	MPGN	no	4
2	1989	46XY/45,X	18	Amenorrhea, Edema	0.4	2.6	9.6	FSGS	no	5
3	1998	45,X	14	Proteinuria, Hematuria	1.1	4.8	1.205	FSGS	no	6
4	2004	-	13	Proteinuria, Arthralgia	0.3	3.7	2.3	MN	yes	7
5	2013	45,X	11	Proteinuria, Hematuria	normal			MN	yes	8
6	2014	46,X,der(X)del(X)(p10)del(X)(q25)	18	Proteinuria, Fatigue	0.81	3.7	3.6	FSGS	yes	

MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MN, membranous nephropathy.

체 일부의 소실이 면역질환의 발생과 연관성이 있을 수도 있으나, 현재까지 분석된 100개가 넘는 X-염색체의 유전자 중에서 직접적인 면역학적 기능을 암시하는 좌위는 알려져 있지 않다.¹⁰

국소분절사구체경화증은 지속적인 단백뇨와 진행되는 신 기능 감소가 특징적이며, 성인 원발성 신증후군의 15-17%를 차지한다. 환자의 절반은 신증후군으로 발현하며, 초기에 신기능 저하가 약 50%에서 동반한다.¹¹ 일차성 국소분절사구체경화증의 경우 아직까지 발병 원인은 확실하지 않으나 상피세포의 손상, 면역 복합체 작용, 유전적인 인자, 메산지움 세포의 손상 및 비후 등이 알려져 있다. 또한 단백뇨의 양과 초기 신기능 상태, 스테로이드 치료 여부 등이 신기능 악화에 대한 예후 인자로 알려져 있다.

이차성 국소분절사구체경화증은 헤로인 과다복용, HIV 감염, 신조직의 감소 등과 관련이 있으며, 대부분은 사구체 전 혈관의 확장과 모세혈관 내 정수압의 증가로 과여과 형태로 나타난다. 이차성 국소분절사구체경화증은 일차성에 비해 단백뇨가 서서히 증가하는 경우가 많으며, 다량의 단백뇨에도 불구하고 부종이나 저알부민혈증이 없는 경우가 많다. 또한 조직학적으로는 커져있는 사구체와 발세포(podocyte)의 불규칙적인 소멸이 특징이다.⁹ 일차성 국소분절사구체경화증의 경우 면역억제치료가 주가 되는 반면 이차성의 경우 원인 인자의 교정과 레닌 안지오텐신 시스템을 차단하는 약제의 사용이 중요하다. 본 증례는 신증후군 범위의 단백뇨가 있었으나 부종은 관찰되지 않았으며, 혈청 알부민 수치는 정상 범위보다 약간 낮았으며 혈압과 사구체 여과율은 정상 범위였다. 따라서 일차성 국소분절사구체경화증보다는 터너증후군과 연관된 이차성 사구체질환의 가능성이 좀 더 높을 것으로 생각된다.

해외에서도 단지 몇몇의 증례가 보고되었을 뿐으로 터너증후군에서 사구체신염의 발생 기전은 명확하지는 않다. 특히 국소분절사구체경화증이 동반하는 경우에는 신기능 감소가 진행할 가능성이 높으므로 소변 검사를 정기적으로 시행하여 사구체질환을 조기에 발견하기 위한 노력이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA. Turner's syndrome in adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23:120-40.
2. Sybert VP, Mccauley E. Turner's syndrome. *N Engl J med* 2004;351:1227-38.
3. Jang GC, Shin HJ, Kim DH. Clinical manifestations according to karyotype in Turner syndrome. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2000;5:163-70.
4. Goodyer PR, Fong JS, Kaplan BS, Milner LS, Lotan D, Mills M. Turner's syndrome, 46X, delX(P11), Persistent complement activation and membranoproliferative glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1982;2: 272-5.
5. Chan PC, Cheng IK, Chan MK. FSGS and mosaic Turner's syndrome. *Clin Nephrol* 1989;32:149-50.
6. Wattad A, Jain J, Kerrigan J, Youngberg G. FSGS and Turner's syndrome. *Nephron* 1998;80:106.
7. Suzuki K, Tanaka H, Ito E, Waga S. Therapy-related membranous nephropathy in juvenile idiopathic arthritis with Turner syndrome. *Pediatr Int* 2004;46:377-9.
8. Nakamura S, Koshino H, Kon S, Soeda Y, Iwanami N, Ohtsu S, et al. Membranous nephropathy occurred in a patient with Turner's syndrome during rhGH treatment. *Kitasato Med J* 2013;43:79-81.
9. Deegens JK, Dijkman HB, Borm GF, Steenbergen EJ, van den Berg JG, Weening JJ, et al. Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2008;74: 1568-76.
10. McKusick VA. The anatomy of the human genome. *Hosp Pract(Hosp Ed)* 1981;16:82-100.
11. Praga M, Morales E, Herrero JC, Perez CA, Dominguez GB, Alegre R, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 1999;33:52-8.