

Bartter 증후군의 임상 양상과 장단기 치료 결과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실

박혜원 · 이주훈 · 박영서

The clinical manifestations, the short- and long-term outcomes of Bartter syndrome

Hye Won Park, M.D., Joo Hoon Lee, M.D. and Young Seo Park, M.D.

Departments of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Bartter syndrome is a renal tubular defect in electrolyte transport characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis and other clinical signs and symptoms. The aims of this study were to analyze the clinical manifestations and the short- and long-term outcomes of Bartter syndrome.

Methods : We retrospectively reviewed clinical history, laboratory finding of blood and urine, renal ultrasonography, and hearing tests of five patients who were diagnosed and managed with Bartter syndrome at Asan Medical Center from April 1992 to May 2007. We also evaluated height and body weight periodically after institution of therapy.

Results : All patients had poor oral intake, failure to thrive and polyuria. Three of them had maternal history of polyhydramnios and premature delivery. The mean age at diagnosis was 11.8 months. All children presented with hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperreninemia. Their blood pressures were normal. One patient had nephrocalcinosis on renal ultrasonography and all of them had normal result in hearing tests. After treatment with indomethacin or other prostaglandin inhibitors and potassium supplementation, their clinical features improved with catch-up growth and improvement in the development during long-term follow-up.

Conclusion : We emphasize that early diagnosis and proper treatment in patient with Bartter syndrome are related to better prognosis. (Korean J Pediatr 2007;50:1231-1240)

Key Words : Bartter syndrome, Failure to thrive, Growth, Treatment outcome

서 론

Bartter 증후군은 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증의 소견을 보이는 질환으로, 1962년 Bartter 등¹⁾이 알도스테론은 증가되어 있으나 혈압은 정상인 두 명의 사례를 통해 처음으로 보고하였다. 그 외에도 신장에서의 프로스타글란딘 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂) 생성의 증가, 고레닌혈증, 고알도스테론혈증, 소변의 농축능 저하에 의한 다뇨 및 혈장량 감소 등의 소견을 보이는 질환이다. 신생아 Bartter 증후군은 양수과다증, 조산 등의 과거력을 보이며 심한 발열이나 탈수, 신석회화의 조기 발현 등을 특징으로 하고 생후 수주 내에 증상을 보인다²⁾. 고전적 Bartter 증후군은 영·유아기 특히, 생후 2년 내에 성장 부진이나 구토, 식욕 부진,

다음, 다뇨의 증상을 보이거나^{3, 4)}, 일부에서는 증상이 경미하여 성인기까지 증상을 보이지 않거나 근력 약화, 근경련, 만성 피로 등의 증상^{5, 6)} 혹은 혈액 검사상 저칼륨혈증 등을 보여 진단되는 경우도 있다⁷⁾. 성인에서는 이뇨제 혹은 하제를 사용하는 경우 Bartter 증후군의 증상이나 검사 소견을 보이는 경우 많아 Bartter 증후군을 간과하는 경우도 흔하다⁸⁾.

국내에서 소아 및 성인에서의 Bartter 증후군 환자에 대한 증례 보고는^{4-6, 9)} 여러 차례 있었으나, 영아기에 진단되어 치료를 받은 환아들을 장기적으로 추적 관찰하여 보고한 예는 없었다. 저자들은 신생아기 성장 부진 및 구토, 설사 등의 증상으로 입원하여 Bartter 증후군으로 진단·치료하였던 다섯 명의 환아를 통해 Bartter 증후군의 임상 양상과 장단기 치료 반응을 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1992년 4월부터 2007년 5월까지 서울 아산 병원에서 Bartter

접수 : 2007년 9월 8일, 승인 : 2007년 10월 11일
책임저자 : 박영서, 울산대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Young Seo Park, M.D.
Tel : 02)3010-3390, Fax : 02)473-4725
E-mail : yspark@amc.seoul.kr

증후군으로 진단받고 치료하였던 다섯 명의 환아를 대상으로 병력 기록 및 검사 소견들을 후향적으로 조사하였다. 병력 청취를 통해 산전과 출생시 환아 및 산모의 상태를 파악하였으며, 키와 체중 등을 나이에 따른 성장의 지표로 삼았다. 각각의 환자에서 소변과 혈액 내의 전해질 및 칼슘, 마그네슘, 중탄산기(bicarbonate, HCO₃⁻), 레닌(renin), 알도스테론(aldosterone) 등의 수치를 의무 기록을 통해 알아보았다. 그 외 신석회화 유무를 확인하기 위해 신장 초음파를 시행하였으며, 신생아 Bartter 증후군 제 4형에서는 청력 이상을 동반할 수 있어 청력 검사를 시행하였다. 경구 칼륨 제제 및 PGE₂ 생성 억제제(prostaglandin synthetase inhibitor) 등을 저용량부터 시작하여 환아의 임상 증상 및 검사 소견을 보아가며 용량을 조절하였고, 주기적으로 전해질 및 신장·체중 등을 측정하였다.

결 과

1. 산전력(prenatal history)과 출생력

총 5명 중 남아는 2명, 여아는 3명이었고, 재태 연령은 32주에서 40주 6일의 범위였으며, 세 명은 조산아로 출생하였다. 조산아로 출생한 세 명은 모두 양수 과다증이 있었고, 그 중 한 명(환아 5)은 둔위 태향 및 조기 양막 파수를 보여 제왕 절개로 출생하였다. 환아 3은 산전 진찰에서 재태 연령 24주경에 심한 양수 과다증으로 양수 천자를 시행하였으며, 출생시 35주 3일, 출생 체중 1,985 g으로 자궁 내 성장 지연의 소견을 보였다. 만삭아로 출생한 두 명은 양수 과다증의 소견을 보이지 않았다. 환아 3을 제외하고는 모두 적정 체중아였다(Table 1).

2. 임상 증상

진단 당시의 나이는 생후 4개월에서 31개월 사이로 평균 11.8개월이었으며, 모든 환아에서 식욕 부진, 성장 부진 및 다뇨의 증

상을 보였다. 그 외 증상으로 구토, 발열, 만성 설사 및 탈수 등이 일부의 환아에서 있었다. 특히 환아 3은 생후 1개월 이전부터 시작된 불명열로 입원 치료하였으며, 이후 지속되는 발열과 식욕 부진 및 성장 부진으로 내원하여 검사를 시행한 후 진단되었다. 환아 5는 생후 3개월경부터 치료에 반응하지 않는 만성 설사를 보여, 결장 내시경 및 조직 검사 시행하였으나 특이 소견을 보이지 않았다.

진단시 체중은 모두 3백분위수 이하, 키는 세 명에서 3백분위수 미만이었으며, 두 명은 10-25백분위수에 해당하였다. 모든 환아에서 혈압은 정상이었다(Table 1).

3. 검사 소견

모든 환아는 혈액 검사에서 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증의 소견을 보였으며, 동맥혈 pH 범위는 7.46-7.66, HCO₃⁻ 29.3-62.6 mmol/L였으며, 혈청 칼륨은 2.0-2.6 mmol/L이었다. 혈중 레닌은 20 ng/mL/hr 이상으로 모두 증가되어 있었으나, 알도스테론은 두 명에서만 증가 소견을 보였다. 혈중 칼슘, 마그네슘은 모두 정상이었다. 혈중 크레아티닌(creatinine)은 환아 1에서만 1.0 mg/dL로 증가되어 있었고 나머지는 모두 정상이었다. 환아 1의 경우 사구체 여과율(glomerular filtration rate, GFR)은 정상이었으며, 이후 추적 관찰 기간 동안 크레아티닌 농도는 0.8-1.2 mg/dL의 범위로 유지되었다.

소변 내의 전해질 농도는 모든 환아에서 칼륨 농도가 15 mEq/L 이상으로 증가되어 있었고, 소변 내 나트륨/칼륨 비(U_{Na/K})는 모두 2이하로 측정되었다. 경세뇨관 칼륨 경사도(transtubular K⁺ concentration gradient, TTKG)를 측정한 세 명의 환아 모두에서 TTKG가 10 이상으로 증가되어 있었고, 소변 내 염소이온(Cl⁻) 농도도 모두 10 mEq/L 이상이었다. 소변 내 칼슘/크레아티닌 비(urine calcium/creatinine, Ca/Cr)는 세 명 모두 정상이었으며, 환아 3은 24시간 소변 칼슘 농도 17 mg/day(3.2 mg/kg/day), 크레아티닌 농도는 30 mg/day로 칼슘/크레아티닌 비는 0.56으로 정

Table 1. Summary of Clinical Data at Diagnosis of 5 Children with Bartter Syndrome

Gender	Female	Female	Male	Female	Male
Age of last F/U	17 yr 8 mo	14 yr 8 mo	3 yr 9 mo	15 month	7 month
Age at diagnosis	31 month	11 month	9 month	4 month	4 month
Perinatal abnormalities	polyhydramnios	none	polyhydramnios	none	polyhydramnios
Gestational age	32 weeks	full term	35 ⁺³ weeks	40 ⁺⁶ weeks	35 weeks
Birth weight	1,670 g	3,200 g	1,985 g	3,900 g	2,805 g
Body weight at diagnosis	7.0 kg	6.0 kg	5.3 kg	4.8 kg	3.9 kg
	(<3 percentile)	(<3 percentile)	(<3 percentile)	(<3 percentile)	(<3 percentile)
Height at diagnosis	75.0 cm	68.0 cm	68.2 cm	60.7 cm	58.2 cm
	(<3 percentile)	(<3 percentile)	(= 3 percentile)	(3-10 percentile)	(=3 percentile)
Chief complaint	poor oral intake, FTT, lethargy	poor oral intake, FTT	poor oral intake, FTT, FUO	poor oral intake, FTT	FTT, chronic diarrhea
Polyuria	+	+	+	+	+
Blood pressure at diagnosis	99/58 mmHg	96/64 mmHg	103/72 mmHg	81/56 mmHg	98/57 mmHg

Abbreviations : FTT, failure to thrive; FUO, fever of unknown origin

상 범위 중 상위에 속하고 있었다.

신장 초음파상 신석회화 소견을 보인 경우는 한 명(환아 3)으로 인도메타신 치료를 시작하지 않은 상태에서 생후 20일경까지는 신석회화 소견을 보이지 않았으나 생후 41일 시행한 신장 초음파에서 신석회화를 볼 수 있었다(Fig. 1). 그 외 소견으로 환아 1은 신우가 확장되어 있었고, 배뇨 방광 요도 조영술 검사상 역류는 없었다. 신생아기 선별 검사로 시행한 청력 검사는 모두 정상이었다(Table 2).

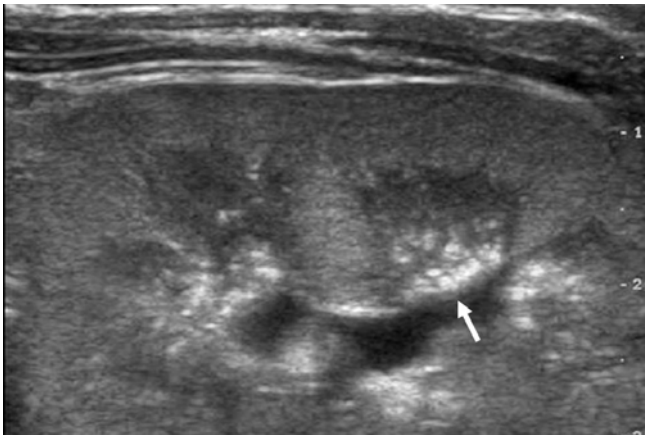


Fig. 1. Renal ultrasonography of patient 3 shows nephrocalcinosis (arrow).

4. 치료와 장·단기적 결과

환아들은 인도메타신, 케토프로펜(ketoprofen), 이부프로펜(ibuprofen) 및 아스피린과 같은 PGE₂ 생성 억제제와 저칼륨혈증 치료를 위해 captopril, spironolactone, 경구 칼륨 제제 등을 사용하였으며 용량과 사용 약제는 Table 3과 같다.

PGE₂ 생성 억제제로는 인도메타신이 주로 사용되었고, 일정 기간 동안 인도메타신이 국내에 없어 두 명의 환아(환아 1, 2)에서 케토프로펜, 이부프로펜 및 아스피린을 사용하였다. 환아 1에서는 9년 1개월에서 12년 7개월까지의 기간 동안 케토프로펜, 이부프로펜을 사용하였고, 이후 다시 인도메타신(1.4 mg/kg/day)으로 변경하였다. 환아 2는 초기 칼륨 보충 요법, 아스피린, 안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor) 및 spironolactone을 병용하여 2개월간 사용하다가 이후 5년 동안 아스피린을 인도메타신으로 바꾸어 사용하였다. 7세경 인도메타신을 구할 수 없어 인도메타신 대신 케토프로펜과 이부프로펜을 사용하였고, 9년 4개월경 인도메타신의 사용을 재개하였다. PGE₂ 생성 억제제를 사용하는 동안 환아 5에서 간수치 상승으로 인도메타신 사용을 중단하였고, 그 외 다른 부작용은 없었다.

인도메타신을 사용하는 경우 환아에 따라 효과가 나타나는 시기에 약간의 차이를 보기는 하지만 대개는 투여 다음날부터 소변량의 감소를 보였으며, 2-3일 후부터 식이량이 증가하고 전반적인 상태가 호전되었다. 또한 경구 칼륨 제제 투여를 병행하면서 혈중 칼륨 농도가 상승하고, 환아 3에서는 인도메타신을 저용량부

Table 2. The Laboratory Findings at Diagnosis of 5 Patients with Bartter Syndrome

Patient	1	2	3	4	5
Serum E (mmol/L)*	133-2.0-98	139-2.5-83	133-2.2-92	130-2.6-71	136-2.5-62
ABGA - pH	7.49	7.47	7.46	7.56	7.66
PCO ₂ (mmHg)	43.4	44.0	40.9	47.3	56.8
HCO ₃ (mmol/L)	30.0	31.6	29.3	43.2	62.6
Creatinine (mg/dL)	1.0	0.3	0.4	0.3	0.6
Calcium (mg/dL)	8.4	9.9	9.2	9.8	9.9
Magnesium (mg/dL)	1.9	2.0	1.7	2.3	2.0
Renin (ng/mL/hr) [†]	>20	204	>20	153	>100
Aldosterone (pg/mL) [‡]	710	1238	1086	266	383
Urine E (mEq/L)*	10-18-10	37-88-81	13-27-10	20-26-20	26-99-24
Urine sodium/potassium	0.56	0.42	0.48	0.77	0.26
TTKG [§]	none	none	14.1	19.9	32.2
Urine Calcium/Creatinine	none	none	0.56	0.25	0.12
Nephrocalcinosis	-	-	+	-	-
ABR [¶]	normal	normal	normal	normal	normal

*E: Electrolyte (sodium-potassium-chloride)

[†]Normal value of renin : <16.6 ng/mL/hr (less than 3 years old), <6.7 ng/mL/hr (3-6 years old)

[‡]Normal value of aldosterone : 50-900 pg/mL (less than 3 years old), 30-350 pg/mL (more than 3 years old)

[§]TTKG (transtubular K⁺ concentration gradient)=(urine potassium×serum osmolarity)/(serum potassium×urine osmolarity) TTKG more than 10 in hypokalemia means mineralocorticoid excess state and renal loss of potassium

^{||}Normal value of urine calcium/creatinine ratio: <0.86 mg/mg urine creatinine (<6 months of age), <0.6 mg/mg urine creatinine (7-18 months of age)

[¶]ABR: auditory brainstem response

Table 3. Medications and the Biochemical & Growth Responses

Patient	1	2	3	4	5
F/U duration	15 yr 1 mo	13 yr 9 mo	3 yr	11 month	3 month
Indomethacin (mg/kg/d)	1.25-2.8	0.8-2.3	1.5-3.0	1.25-2.0	0.5-1.0
Ketoprofen (mg/kg/d)*	8.0	10.7	-	-	-
Ibuprofen (mg/kg/d)*	9.6	25.5	-	-	-
Aspirin (mg/kg/d)*	-	25.0	-	-	-
Captopril (mg/kg/d) [†]	-	1.25-2.5	-	-	-
Spirolactone [‡]	-	2.0 mg/kg/d	-	-	-
Potassium (mEq/kg/d)	1.5-3.4 (1.6) [‡]	4.8-6.2 (4.8) [‡]	1.4-2.2 (1.4) [‡]	1.7-6.0 (6.0) [‡]	4.7-5.6 (4.7) [‡]
Initial					
Potassium (mmol/L)	2.0	2.5	2.2	2.6	2.4
Total CO ₂ (mmol/L)	30.0	31.6	28.0	41.8	47.6
Height (cm)	75.0 (<3 percentile)	68.0 (<3 percentile)	68.2 (=3 percentile)	60.7 (3-10 percentile)	58.2 (=3 percentile)
Weight (kg)	7.0 (<3 percentile)	6.0 (<3 percentile)	5.3 (<3 percentile)	4.8 (<3 percentile)	3.9 (<3 percentile)
Final					
Potassium (mmol/L)	3.4	3.3	4.0	3.0	3.3
Total CO ₂ (mmol/L)	26.1	29.5	22.9	32.2	32.7
Height (cm)	149.0 (<3 percentile)	155.5 (=25 percentile)	101.5 (50-75 percentile)	84.5 (90-97 percentile)	69.1 (=25 percentile)
Weight (kg)	41.4 (<3 percentile)	49.5 (25-50 percentile)	13.3 (3-10 percentile)	8.0 (<3 percentile)	7.1 (<3 percentile)

*Ketoprofen, ibuprofen and aspirin were administered when indomethacin was unavailable.

[†]Captopril and spironolactone were used with potassium chloride (KCl) and indomethacin for initial 5 years after diagnosis.

[‡]The amount of potassium supply with KCl that patients was taking last follow-up.

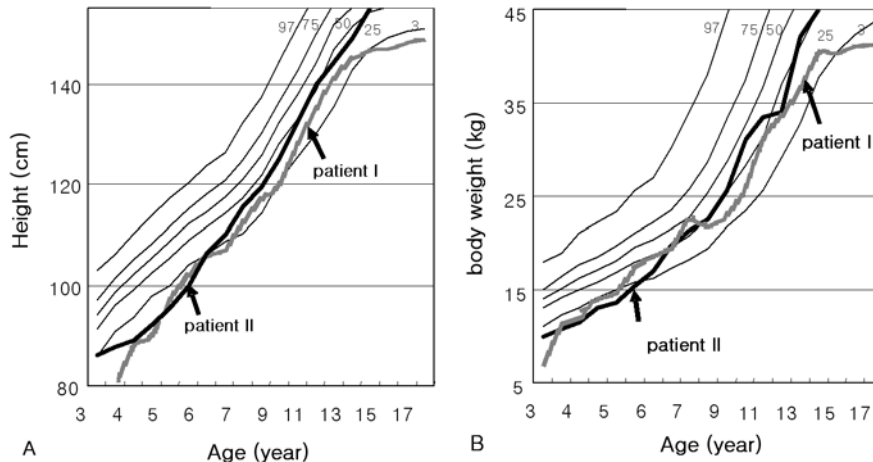


Fig. 2. Growth in height (A) and weight (B) of patient I, II (female) with Bartter syndrome.

터 시작하여 용량을 올려감에 따라 불명열이 소실되었다. 환자 1에서는 인도메타신 사용 후 당뇨의 증상이 소실되고 혈중 칼륨 농도가 정상으로 유지되어 치료를 중단하였으나, 한달 후 다시 당뇨·다음의 증상을 보여 인도메타신 치료를 재개하였다. 환자 2, 4, 5에서는 치료 1-3일 후부터 레닌 및 알도스테론의 감소를 볼 수 있었다.

다섯 명의 환자 모두에서 현재까지 경구 칼륨 제제를 투여하고 있으며, 투여 용량은 1.4-6.2 mEq/kg/day이다. 이 중 세 명(환자 2, 4, 5)은 현재 4 mEq/kg/day 이상으로 투여하고 있어 유지량보

다 많은 양의 칼륨을 보충해야 하는 상태이다. 다량의 칼륨 제제를 복용하고 있는 상태에서도 혈청 칼륨은 3.0 mmol/L-4.0 mmol/L로 대부분의 환자에서 정상보다 낮은 농도로 유지되고 있다(Table 3).

성장에 대한 효과는 추적 관찰 기간이 3개월에서 15년 1개월로 큰 차이가 있어, 추적 관찰 기간에 따라 5년 이상 추적 관찰한 환자 1,2와 5년 이하의 환자 3, 4, 5로 나누어 치료 결과를 살펴보았다(Fig. 2, 3). 전체적으로 치료를 시작하기 전 체중은 모두 3백분위수 이하였으며 키의 경우는 환자 4에서만 3-10백분위수였고 나

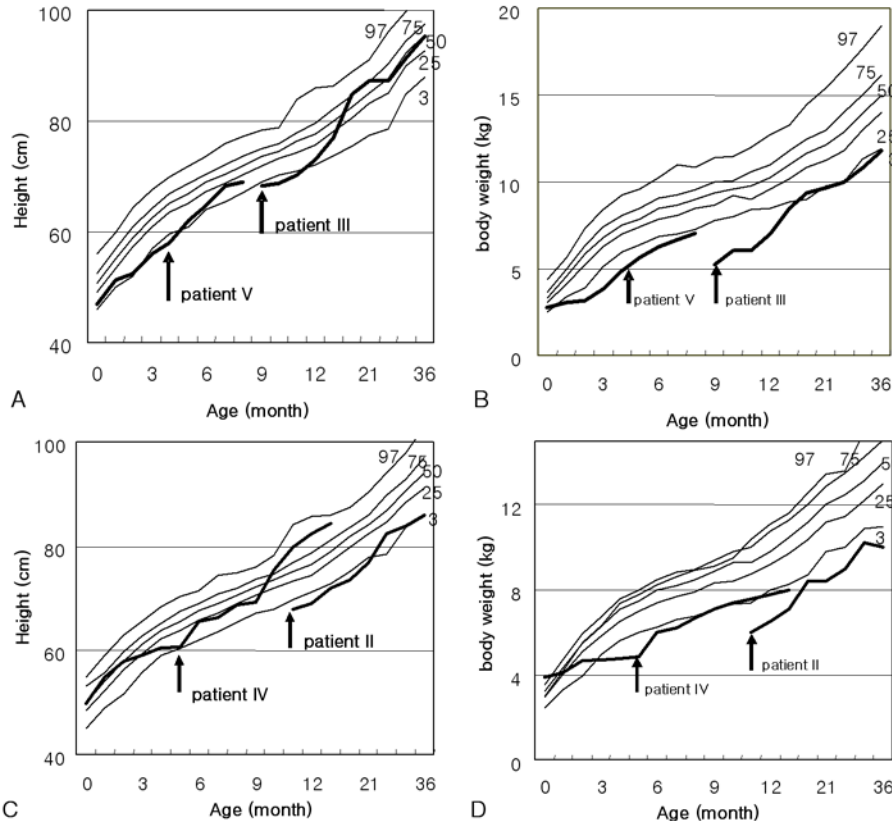


Fig. 3. Growth in height and weight of patient III, V [male, A, B] patient II, IV [female, C, D] with Bartter syndrome (0-36months) (Arrows indicate the starting point of treatment).

머지는 모두 3백분위수 이하였다. PGE₂ 생성 억제제와 칼륨 보충 요법 등으로 치료한 후 마지막 추적 관찰 시 체중은 환아 2는 25-50백분위수, 환아 3은 3-10백분위수였으며 나머지는 아직 3백분위수에 속하고 있다. 치료 후 환아들의 키는 체중과는 다르게 한 명(환아 1)에서만 3백분위수 이하였고 나머지는 모두 25백분위수 이상이였으며 각각의 키는 Table 3과 같다. 추적 관찰 기간에 따라 나누어 보면, Fig. 2는 5년 이상 추적 관찰하였던 환아 1, 2의 성장을 보여주고 있고, 치료 시작 후 성장 곡선의 상황을 볼 수 있다. 환아 1에서는 3-25백분위수까지 성장하였다가 월경이 시작된 이후 성장이 둔화되고 있다. Fig. 3은 5년 이하의 기간 동안 추적 관찰한 환아들을 대상으로 질환 및 치료가 성장에 미치는 영향을 나타낸 그림이다. 환아 3의 경우는 총 3년 9개월 동안 추적 관찰하였으나 36개월까지의 성장만 표시하였고 최종 신장과 체중은 Table 3에 표시하였다. Fig. 3에서 보는 것과 같이 화살표로 표시된 치료 시작 시점에서부터 성장의 가속화를 볼 수 있다. 환아 2에서는 최종 신장과 체중이 모두 3백분위수 이하에 속하지만, 치료 시작시부터 성장이 가속화되고, 3백분위수 곡선으로부터 편위가 감소하고 있다.

성장 이외의 발달의 경우는 환아 3을 제외한 네 명 모두에서 정상 발달을 보이고 있으며, 환아 3은 9개월에 뒤집기, 12개월에 혼자 앉기, 14개월에 잡아주면 서기, 19개월에 혼자 서기, 22개월

에 혼자 걷기, 32개월에 “엄마”, “아빠” 등의 단어를 말하는 정도의 발달 지연을 보였다.

고 찰

Bartter 증후군은 신세뇨관 수송 단백질의 유전자 이상에 따라 I-IV형으로 구분되며, 이중 I-II, IV형이 신생아 Bartter 증후군이다. 헨리코리 상행각의 Na-K-2Cl cotransporter 유전자인 NKCC2¹⁰⁾ 이상을 보이는 I형, K⁺통로 유전자인 ROMK¹¹⁾의 유전자 이상을 보이는 II형이 있으며, 염소 통로(chloride channel) 유전자의 β -subunit인 barttin의 기능 상실이 원인으로 생기는 IV형은 endolymph의 분비에 관련된 염소 통로에도 이상이 있어 감각 신경성 난청을 동반한다. 세뇨관 원위부와 집합관의 염소 통로 유전자인 CLCNKB의 이상을 보이는 III형은¹²⁾ 고전적(classic) Bartter 증후군으로 분류된다. I형의 경우는 헨리코리 굵은 상행각의 Na-K-2Cl cotransporter의 장애로 여과된 NaCl이 흡수되지 못하고 신세뇨관 내로 소실되며, 일부는 고알도스테론혈증에 의해 보상되지만, 심한 경우 나트륨과 염소 이온의 소실과 함께 이차적인 수분 소실로 반복적인 탈수 소견을 보인다¹³⁾.

Bartter 증후군의 주요 기전으로 신장 수질에서의 프로스타글란딘 생성 증가를 들 수 있는데¹⁴⁾, PGE₁은 혈관 수축 및 나트륨

보유의 기능을 하는 반면, Bartter 증후군에서 증가하는 PGE₂는 혈관 이완 및 나트륨뇨증을 유발한다. PGE₂의 증가는 출생 직후에는 뚜렷하지 않지만, 이후 다량의 이뇨에 의해 전해질과 수분이 소실되면서 COX-2(cyclooxygenase-2) 활성도가 증가하고 생후 48시간 경부터 PGE₂ 생성이 증가한다^{15, 16}. 수분과 전해질의 소실에 따른 이차적인 프로스타글란딘의 증가 정도는 출생 후 적절한 수분과 전해질의 보충에 의해 완화될 수 있어¹⁷, 소변 내로의 PGE₂ 분비량이 Bartter 증후군의 임상 소견인 동시에 치료 효과를 반영하게 된다¹⁵.

출생 전 Bartter 증후군은 태아의 다뇨에 의해 양수 과다증을 보일 수 있으며, 태아에서 조산의 출생력이나 서맥과 같은 부정맥이 나타나기도 한다^{18, 19}. 양수 과다증은 환자의 약 10%에서 보이며²⁰, 양수 과다증의 시작 시기는 보고마다 달라, 제태 연령 20-24 주경^{18, 21, 22} 혹은 26주경 부터¹⁹ 양수 과다증이 시작된다는 보고가 있다. 본 연구에서는 조산아로 출생한 세 명에서 양수 과다증의 과거력이 있었으며, 이 중 환자 3에서 24주경 심한 양수 과다증을 보여 양수 천자를 시행한 병력을 통해 Arant 등²¹의 보고와 마찬가지로 24주 이전에 양수 과다증이 시작된 것으로 생각된다. 양수 분석에서는 염소 이온 농도 증가(112 mmol/L 이상)¹²와 프로스타글란딘 감소를 보이며¹¹, 나트륨, 칼륨, 칼슘과 레닌, 알도스테론 등은 정상이다^{17, 18}. 본 연구에서는 양수 과다증을 보이는 산모를 대상으로 양수 천자를 시행하였으나, 태아에서 Bartter 증후군을 의심하지 않은 상태로 양수 분석 검사를 시행하지는 않았다. 임신부나 태아 검사에서 선천성 기형이나 신장 기능, 간기능 등의 검사를 시행하여 양수 과다증의 원인을 찾을 수 없는 경우나²⁰, 반복적인 양수 과다증의 병력이 있는 산모에서 출생한 조산아의 경우 Bartter 증후군의 가능성을 꼭 고려해야 한다²². 본 연구에서도 양수 과다증의 병력이 있었던 세 명 모두 양수 과다증의 다른 원인을 찾을 수 없었다.

Bartter 증후군 환아는 출생 후 수일 혹은 수주 내에(평균 생후 5주 내) 증상을 보이기 시작하며²⁰, 성장 부진이나 구토, 식욕 부진, 다음·다뇨 등의 증상으로 대부분 생후 2년 내에 진단된다⁶. 본 연구에서 진단시 환아들의 평균 나이는 11.8개월이었으며, 범위는 4개월에서 31개월로 한 명의 환아(환아 1)만 2세 이후인 생후 31개월에 진단되었다. 내원 당시 모든 환아의 체중이 3백분위수 미만으로, 성장 장애 및 식욕 부진의 소견을 보이고 있었고, 성장 장애의 원인을 찾는 과정에서 Bartter 증후군으로 진단되었다. 성장 장애를 동반하지 않는 Gitelman 증후군과는 달리 Bartter 증후군에서는 성장 장애가 주증상일 수 있어², 성장 장애를 주소로 내원하는 소아의 경우, 드물지만 Bartter 증후군의 가능성을 고려하여야 하겠다.

성장 장애 이외의 증상으로는 다뇨, 설사, 발열 및 탈수의 소견을 보일 수 있으며, 일부에서는 전해질 불균형에 의해 경련을 일으키기도 한다.

다뇨는 4 mL/kg/hr 이상¹⁷, 청소년기 이후에는 소변량이 줄어 2-4 mL/kg/hr 정도의¹⁶ 소변량을 보이는 경우를 말하는데,

Bartter 증후군 환아에서 생후 4-6주경부터 12-50 mL/kg/hr 정도의 다뇨를 보인다고 보고되고 있다¹⁷. 본 연구에서도 모든 환아가 다뇨의 증상을 보였고, 그 중 환자 1은 소변량이 13.5 mL/kg/hr로 현저하게 많아 검사를 시행하였으며, 신성 요붕증의 소견을 보였다. 환자 1의 경우 혈액 검사에서 크레아티닌이 증가되어 있었으나 사구체 여과율은 정상이었으며, 이후 추적 관찰에서도 신기능의 저하를 보이지는 않았다. Bartter 증후군 환아에서 사구체 여과율은 대개 정상이며, 드물게 저하되거나 혹은 비중이 1.010 이하로 요농축능 장애를 보일 수도 있다^{8, 12}. 다른 네 명의 환아도 소변량이 4-4.7 mL/kg/hr로 정상에 비해 소변량이 증가되어 있었다. 현저한 다뇨를 보였던 환자 1은 탈수를 보충하기 위해 물 이외에 우유 등을 먹으려고 하지 않았으며, 칼로리 섭취량이 부족하여 내원시 키와 체중 모두 3백분위수 미만의 성장 장애를 보였다.

Bartter 증후군에서 증가된 프로스타글란딘에 의해 장관 내로 수분 이동이 증가하여 설사가 동반될 수 있다. 본 연구에서 설사가 동반되었던 환아는 한 명(환아 5)으로 인도메타신 치료 중 간수치가 상승하여 인도메타신을 복용하지 못하였고 현재까지 설사가 지속되고 있다.

Bartter 증후군에서는 혈중 레닌 및 알도스테론이 증가되어 있는데도 불구하고 혈압은 대개 정상으로 그 기전은 안지오텐신에 대한 혈관 반응성 저하와 PGA, PGE₂, bradykinin 등에 의한 혈관 이완 등에 의한 것으로 생각된다^{1, 23}. 본 연구에서도 알도스테론이 증가되어 있었던 세 명을 포함하여 모든 환아에서 혈압은 정상이었다.

Bartter 증후군의 주요 임상 소견으로 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증이 동반된다. 그 기전으로 여러 의견이 제기되고 있는데 Bartter 등¹은 안지오텐신 II에 대한 혈관 반응의 감소로 인해 혈중 레닌과 알도스테론이 상승하여 나타나는 결과로 설명하였다. 다른 기전은 헨리고리의 이온 통로 이상으로 흡수되지 못하고 소실된 NaCl이 원위 세뇨관으로 운반되어 이차적으로 PGE₂의 생성을 자극하고, 레닌-안지오텐신-알도스테론 축을 활성화시켜 소변 내 칼륨 및 수소 이온(H⁺)의 배설이 증가한다는 것이다². 소변으로의 만성적 나트륨과 염소 이온의 소실과 세포 외액의 감소로 인해 고레닌혈증 및 고알도스테론혈증이 이차적으로 나타난다고 볼 수도 있다¹⁷. 본 연구에서도 진단시 모든 환아에서 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증을 보였다. 또한 모든 환아에서 소변 내의 칼륨 농도가 15 mEq/L 이상, U_{Na/K}가 2이하였으며, TTKG를 측정하였던 세 명의 환아에서 모두 TTKG 측정값이 10 이상으로 신장에서의 칼륨 소실이 이루어짐을 알 수 있었다(Table 2)²⁴. 모든 환아에서 레닌은 모두 증가되어 있으나 알도스테론은 두 명에서만 증가되어 있었는데 이는 저칼륨혈증에 의해서 알도스테론의 분비가 억제되었기 때문인 것으로 추정된다²⁵.

사구체에서 여과된 칼슘 이온 중 25%, 마그네슘의 60-70%가 헨리고리 상행각에서 흡수되는데, 세뇨관측막의 칼륨 전도도(conductance)와 기저외측막의 염소 이온 전도도에 의해 형성된

세포막 사이 전압차에 의해 수동적으로 재흡수된다. 하지만 Bartter 증후군에서는 NKCC2 혹은 ROMK의 기능 장애로 세포막 사이에 전압차가 생성되지 않아 헨리코리 상행각에서 세포주위(paracellular) 통로를 통한 칼슘과 마그네슘의 재흡수가 이루어지지 못하게 된다^{2, 26, 27}. 또한 증가된 NaCl 분비로 원위세뇨관에서 흡수되는 NaCl이 증가하고, 증가된 세포 내 염소 이온에 의해 원위 세뇨관 세포가 부분 탈분극 상태가 되어 이차적으로 칼슘 재흡수가 저해된다²⁷. 이런 기전으로 Bartter 증후군에서 고칼슘뇨증을 보이게 되지만, 원위 세뇨관에서 선택적인 마그네슘의 재흡수가 증가하여 Gitelman 증후군에서와는 달리 소변과 혈액내의 마그네슘 농도는 대개 정상으로 유지된다^{2, 26}. 본 연구에서는 모든 환자에서 혈중 마그네슘이 정상이었다.

신석회화는 신생아 Bartter 증후군의 약 85%에서 발생하며, 초음파 검사에서 신추체(renal pyramid)의 에코음영(echogenicity)의 증가를 보인다²⁸. 다낭성 신질환에서도 비슷한 소견을 보일 수 있어 신장뿐만 아니라 간의 변화 유무도 확인하여야 한다²⁸. 저자의 경우 신장 초음파 검사에서 에코음영의 증가를 보인 경우는 한 명(환아 3)이었다(Table 2, Fig. 1). 고칼슘뇨증 및 신석회화는 NKCC2 유전자 이상을 보이는 환자에서는 항상 나타나는 소견이지만, ROMK 유전자 이상을 보이는 환자의 반수에서 나타나며, CLCNKB 유전자 이상을 보이는 환자에서는 전혀 나타나지 않아 유전자 이상에 따라 각각 나타나는 비율이 다르다. 본 연구에서는 모든 환아가 유전자 검사를 경제적인 이유로 시행하지 못하여 각각의 유전자 이상은 알 수 없었다. 신생아 Bartter 증후군, 특히 NKCC2와 ROMK의 유전자 이상을 가진 경우 보일 수 있는 신석회화는 그 기전이나 발생 시기에 대해 정확하게 알려져 있지 않으나, 일부 보고에 따르면 신석회화의 원인으로 고칼슘뇨증, 저칼륨혈증 및 혈중 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ 상승 등을 보고하고 있다^{2, 17, 27, 29}. 고칼슘뇨증이 지속되는 경우 세뇨관 내에서부터 석회화가 시작되며, 저칼륨혈증으로 인해 소변 내의 구연산(citrate) 농도가 낮게 유지되거나 혹은 저칼륨혈증에 의한 이차적인 요세관사이질의 손상으로 신석회화가 생길 수 있다고 알려져 있다²⁷. NaCl 소실로 인해 이차적인 칼슘 소실과 프로스타글란딘 상승을 볼 수 있으며, 각각 부갑상선 항진과 신장에서 25-OH vitamin D의 1 α -hydroxylation을 촉진한다^{13, 17}. 신석회화는 이런 기전으로 상승된 혈중 1,25-(OH)₂ vitamin D₃에 의해 경구 수유시 장내의 칼슘 흡수와 뼈 흡수 증가와 고칼슘뇨증에 의해 유발된다^{2, 17, 29}. 신석회화의 발생 시기는 환아 3의 경우에서 보면 생후 20일과 40일 사이에 신석회화가 진행되는 것으로 생각된다. 본 연구에서 신석회화를 보인 환아 3은 내원시 경구 수유 중이었으나 혈중 칼슘 및 부갑상선 호르몬은 정상으로 이차적인 부갑상선 기능 항진은 보이고 있지 않았고, 1,25-(OH)₂ vitamin D₃의 농도는 측정되지 않아 활성화 형태인 비타민 D와 신석회화 사이의 관련성은 밝힐 수 없었다. 그리고 진단시 신석회화 유무를 확인하기 위하여 신장 초음파를 시행한 이후 추적 관찰에서 신장 초음파를 시행하지 않아 치료에 의한 신석회화의 소실이나, 이후 신석회화 발생에

대해서는 알 수 없었다. 본 연구의 대상 환자에서 신기능 검사는 모두 정상으로 유지되고 있으며, 이후 신장 초음파 추적 검사는 필요할 것으로 생각된다.

Bartter 증후군의 치료에는 칼륨 보충 요법, 칼륨-보존성 이뇨제(spironolactone, amiloride, triamterene), ACE inhibitor, 그리고 인도메타신(2-5 mg/kg/day)⁵, 아스피린(100 mg/kg/day)^{5, 14}, 이부프로펜(30 mg/kg/day)^{5, 21}, 케토프로펜(4.6-20 mg/kg/day) 등의 PGE₂ 생성 억제제가 있다^{5, 30}. 최근 COX-2의 작용을 선택적으로 저해하여 부작용이 줄인 COX-2 저해제(cercoxib, rofecoxib)도 Bartter 증후군 치료에 이용되고 있다. 약물 치료뿐만 아니라 충분한 수분 공급으로 다뇨에 의한 체중 소실을 최소화하여 이차성 프로스타글란딘의 분비를 억제하고, 전해질 불균형을 예방하는 것도 중요하다^{16, 17}.

가장 흔히 사용되는 PGE₂ 생성 억제제인 인도메타신은 COX-1과 COX-2 둘 모두의 작용을 억제하여 프로스타글란딘의 합성을 저해하는 약물이며, 부작용으로 피사성 장염, 장기간 사용시에는 비가역적인 GFR 감소, 위염 혹은 미란, 두통과 환각 등의 중추 신경계 부작용, 그리고 혈액학적 변화 등이 있을 수 있다^{5, 30, 31}. 인도메타신 치료시 24시간 후부터 소변량 감소와 소변 내 나트륨 및 칼륨 배설 감소를 보인다³². 치료 3-6일 후 레닌, 알도스테론의 혈중 농도^{6, 17, 32} 및 소변의 프로스타글란딘 농도가 정상화되고⁶, 모든 생화학적 수치가 2주 내 정상화된다³². 본 연구에서는 인도메타신 투여 다음날부터 소변량이 감소하였고, 2-3일 후 식이량의 증가와 함께 전만적 상태의 호전을 보였으며, 환아 4와 환아 5에서 인도메타신 사용 1-3일 후 혈중 레닌, 알도스테론의 감소 소견을 보였다. 인도메타신으로 치료하는 경우 소변량의 감소로 인해 갈증 해소 및 식욕 증가를 보이며, 그 결과 체중 증가를 기대할 수 있고^{33, 34}, 이 외에도 소변으로의 전해질 소실량이 감소하여 혈장 전해질의 정상화 및 전해질 보충 중단도 가능하다²². 환아 1에서는 인도메타신을 사용하다가 다른 약제로 바꾼 후 다시 다음·다뇨를 보여 치료를 재개하였으며, 이는 다른 약제에는 반응하지 않았으나 인도메타신 치료시 소변량 감소를 보였던 Proesmans 등³³의 보고와 같은 결과였다. 그리고 인도메타신으로 치료한 경우 다른 PGE₂ 생성 억제제에 비해 소변 내 프로스타글란딘 농도의 감소, 혈중 칼륨의 증가 및 소변 내 나트륨의 배설에 있어 뚜렷한 효과가 있다고 보고하고 있으나³⁰, 본 연구에서는 소변 내 프로스타글란딘의 농도는 측정되지 않아 인도메타신이 신장의 프로스타글란딘 생성에 미치는 영향에 대해서는 알 수 없었다. 보고에 따라 인도메타신 치료시 신석회화의 소실에 대한 결과는 다르지만, 많은 수의 보고에서 인도메타신 치료를 조기에 시작하는 경우 신석회화가 더 이상 진행되지 않고 신장 기능의 악화를 방지할 수 있어, 신석회화를 예방하거나 혹은 생성된 신석회화의 소실을 목적으로 조기 인도메타신 사용을 권하고 있다^{19, 22, 29}. 성장에 대한 인도메타신의 효과로 키성장 뿐만 아니라 체중 증가와^{6, 14, 29, 31} 정상적인 사춘기 변화도 기대할 수 있으며, 일부 환자에서는 치료시 성장 속도 가속화를 보였다^{33, 35}. 인도메타신 치료의 시작 시기에

도 논란이 있는데, 출생 전 태아에서 Bartter 증후군의 의심되는 경우 양수 과다증과 조산을 방지하기 위해 산모에게 인도메타신을 투여하는 것을 고려할 수 있으나, 태아에서는 프로스타글란딘의 증가가 없고, 동맥관이나 신장 발달에 부정적 영향을 미칠 수 있어 산모에게 인도메타신을 투여하는 것은 논란의 여지가 있다^{16, 17, 36}. 대부분의 경우 수분 대사의 균형을 유지하기 위해 신생아 시기에도 부작용 없이 저용량 인도메타신(0.05-1.5 mg/kg/day) 치료를 시작할 수 있다고 보고하고 있다^{16, 22}. 그러나 일부 보고에서는 신생아 시기, 특히 미숙아에서 인도메타신을 투여하는 경우 과사성 장염의 위험성이 있으며, 3 mg/kg/day 이상의 용량에서는 신장 독성이 있을 수 있어 그 이하의 용량으로 치료하거나 혹은 신장 발달이 거의 이루어지는 시기인 18개월 이후 치료를 시작하도록 권유하고 있다¹⁷. 본 연구에서는 4개월 이후의 환아에서 인도메타신을 0.5-3 mg/kg/day의 용량으로 사용하였으며, 사용 후 한 명에서 간수치의 상승을 보여 치료를 중단하였다. 본 연구에서는 간수치의 상승 이외에 인도메타신 및 프로스타글란딘 생성 억제제의 부작용은 없었으나 이후 치료 기간 동안 정기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

인도메타신 사용 후 부작용이 있거나 혹은 본 연구에서와 같이 인도메타신 제제를 구할 수 없는 경우 케토프로펜, 이부프로펜, 아스피린 등의 PGE₂ 생성 억제제를 치료제로 이용할 수 있다. 아스피린(100 mg/kg/day)으로 치료한 경우 근력 호전, 소변량 감소 및 체중 증가를 보였고, 소변과 혈장에서 PGE₂와 레닌, 알도스테론의 생성이 감소하고 혈중 칼륨치의 호전을 보였다는 보고도 있다¹⁴. 한편 Bowden 등³¹의 보고에서는 인도메타신을 사용한 경우에 비하여 아스피린이나 이부프로펜 등 다른 PGE₂ 생성 억제제를 사용한 경우 소변 내 프로스타글란딘 농도의 감소 및 혈중 칼륨의 증가에 대한 효과가 적었으며, 신혈관 수축을 통해 크레아티닌 청소율 및 나트륨 배설의 감소에 대한 효과도 적었다. 본 연구에서는 인도메타신 이외의 PGE₂ 생성 억제제를 사용한 환자 1, 2의 경우 성장 및 다뇨, 혈청 칼륨 수치 상승에 대한 효과가 인도메타신을 사용한 경우에 비해 뚜렷하지 않았다.

COX-2는 COX-1과 달리 신장 수질의 간질 세포나 치밀반에 분포하며¹⁵, 평소에는 발현되지 않고 성장 촉진 인자나 염증성 사이토카인 등이 있는 경우 발현이 유도되는데, 신생아 Bartter 증후군의 경우 신장의 치밀반(macular densa)에서의 COX-2의 발현이 두드러져 선택적 COX-2 저해제를 치료제로 사용할 수 있다^{13, 15}. COX-2 저해제인 rofecoxib(0.7 mg/kg/day)는 소변 내의 PGE₂의 감소와 저염소혈증, 대사성 알칼리증, 다뇨, 고칼슘뇨증, 칼륨 배설 분획 등에 대한 효과는 인도메타신과 비슷하나 혈중 레닌 감소효과가 인도메타신보다 효과적이다¹³. 저자들의 경우 Bartter 증후군에서 아직 COX-2 저해제를 사용한 예는 없어 그 효과를 비교할 수는 없으나, 이후 인도메타신 대체 요법으로 COX-2 저해제를 사용할 수 있겠다.

알도스테론 길항제인 spironolactone은 일시적으로 칼륨 보충 요법이나 triamterene 등의 치료에 반응하지 않는 저칼륨혈증에

도움이 될 수 있으나⁵, 다뇨나 고칼슘뇨증에는 효과가 없거나^{6, 33, 34} 혹은 고칼슘뇨증을 악화시킬 수도 있다¹⁷. spironolactone과 칼륨 보충 요법 치료시 전반적 상태 호전을 보이며¹⁷, 일부 보고에서는^{17-22, 33, 34, 36} 따라잡기 성장(catch-up growth)으로 성장 장애의 호전을 보였다. 국내 보고에서는 골연령이 역연령에 비해 지연되고, 왜소증을 보인 환아에서 칼륨 보충 요법과 spironolactone 치료 후에 성장 호르몬 치료를 시행한 경우도 있다⁷. 환아 2에서 spironolactone과 captopril을 사용하였으나 당시 인도메타신을 같이 사용하여 spironolactone과 captopril의 단독 효과를 파악할 수는 없었다. 하지만, 두 약제 사용을 중단한 이후에도 신장이나 체중 증가 속도는 감소를 보이고 있지 않아 성장에 대한 효과는 인도메타신에 의한 것으로 추정된다.

수액이나 칼륨 보충 요법만으로 치료한 경우 증상 치료에는 효과적이긴 하였으나 성장면에서는 부정적인 결과를 보인다는 보고가³³ 있으며, 혈중 칼륨 농도에 대한 효과는 보고마다 달라 다른 약제의 병용이 필요한 경우와^{7, 9, 10}, 칼륨 보충 요법만으로도 혈중 칼륨 농도가 유지되는 경우도 있었다¹². 칼륨 투여시 Na-K-ATPase를 활성화시켜 칼륨 배설을 더욱 조장하기 때문에 칼륨 보충 요법만으로 저칼륨혈증이 호전되지 않을 수 있으며, 저칼륨혈증을 교정하기 위해 하루 10 mEq/kg 이상의 칼륨 보충이 필요할 수 있다^{5, 12}. 본 연구에서 다섯 명 모두 현재까지 1.4-6.2 mEq/kg/day의 용량으로 칼륨 보충 요법을 유지하는 중으로 다량의 칼륨 보충이 필요한 상태이다(Table 3). 다량의 경구 칼륨 제제를 투여하고 있음에도 불구하고 오심, 구토, 설사, 복통 등의 위장관계 부작용은 관찰되지 않았다. 그리고 충분한 양의 칼륨을 경구 투여한 이후에도 혈청 칼륨 농도는 정상 보다 낮게 유지되고 있으나, 현재 Bartter 증후군에 의한 임상 증상은 호전되어 투여 용량은 그대로 유지하고 있다.

성장에 대한 치료의 효과는 단기 및 장기간 모두에서 따라잡기 성장 및 성장 속도의 가속화를 보여주고 있다. 마지막 추적 관찰 시 체중의 경우 두 명(환아 2, 3)에서만 3백분위수 이상이었던데 비해, 신장의 경우 3백분위수 이하였던 환아 1을 제외한 나머지 환아들은 모두 25백분위수 이상으로 나은 결과를 보여주고 있다. 환아 1에서는 치료 초기 3-25백분위수까지 성장하였다가 월경이 시작된 이후 성장이 둔화되어 최종 신장이 3백분위수에 해당하고 있다. 성장에 대한 장기적인 치료 결과로 두 명의 환아 중 한 명(환아 1)에서는 신장이 3백분위수 이하이지만, 치료 이후 급속한 따라잡기 성장을 보였던 점으로 유추해 보면, 질병 자체나 치료에 의한 저신장보다는 그 외의 요인에 의한 것으로 생각된다.

인도메타신을 국내에서 구할 수 없어 다른 PGE₂ 생성 억제제를 사용한 경우 인도메타신에 비해 성장 및 다뇨 소실에 대한 효과가 떨어졌으며 이는 인도메타신이 다른 약제들에 비해 PGE₂ 합성 억제에 더욱 효과적이었던 보고와^{21, 30, 32} 같은 결과이다. 성장 뿐만 아니라 발달에 대한 효과에서는 환아 3을 제외하고 모두 정상 발달을 보였고, 발달 지연을 보였던 환아 3의 경우는 출생시 자궁 내 성장 지연과 신생아 가사의 과거력이 있어, 질환 이외의

원인에 의한 발달 지연의 가능성을 배제할 수 없다.

질환 자체나 혹은 치료가 성장에 미치는 영향은 소아나 청소년기에 중요한 인자로, 저신장으로 인한 부모의 거부감, 과잉 보호 및 학업 성취도 감소 등으로 인해 심리적으로 부정적인 결과를 야기할 수 있어 치료시 우선적으로 고려해야 할 것이다³⁷⁾. 본 연구를 통해 Bartter 증후군 환자에서 치료 시작 후 단기간 내 소변량이 정상화되고, 환자의 전반적인 임상증상이 호전되었으며, 혈액 검사상 전해질 및 레닌, 알도스테론 등의 생화학 수치가 호전되었다. 이러한 단기적인 치료 효과뿐만 아니라 성장에서는 장단기 모두에서 성장의 가속화를 보여 Bartter 증후군을 조기 진단하고 치료한 환자에서 정상적인 성장과 발달이 이루어질 수 있음을 확인하였다. 이후 COX-2 저해제 등의 새로운 치료제 등에 대한 연구와 함께, 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : Bartter 증후군은 신장 내 전해질 수송 장애로 인해 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리증을 보이는 질환으로 이에 따른 여러 증상이 나타난다. 저자들은 Bartter 증후군의 임상 양상과 장단기 치료 결과에 대해 보고하고자 한다

방법 : Bartter 증후군으로 서울아산병원 소아과에서 치료하였던 다섯 명의 환자를 대상으로 진단시 병력, 혈액 검사 및 소변 검사, 신장 초음파, 청력 검사 등의 결과를 후향적으로 분석하고, 치료 후 변화와 성장 발달에 관해 조사하였다.

결과 : 다섯 명의 환자 중 양수 과다증을 보인 3례는 모두 조산아로 출생하였다. 진단 당시 나이는 평균 11.8개월로 모든 예에서 식욕 부진, 성장 부진 및 다뇨의 증상을 보였다. 진단시 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증 및 고레닌혈증을 보였고, 혈압은 모두 정상이었다. 신석회화는 1례에서 있었고, 청력은 모두 정상이었다. 인도메타신과 그 외의 프로스타글란딘 생성 억제제, 경구 칼륨 제제 등을 사용한 후 단기적으로 임상 증상이 호전되었고, 장기적으로 성장 발달이 정상화되었다.

결론 : Bartter 증후군은 초기에 발견하여 적절한 치료를 하면 예후가 양호한 질환이므로 조기 진단이 중요하다고 판단된다.

References

- 1) Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis, a new syndrome. *Am J Med* 1962;33:811-28.
- 2) Rodriguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315-27.
- 3) Barbour GL, Day JO. Asymptomatic Bartter's syndrome. *South Med J* 1978;71:1341-4.
- 4) Lee KY, Cho BS, Lee HY, Bernstein J. A case of Bartter's syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34:849-56.

- 5) Lee HY, Chyung YS, Ahn KJ, Lee SW, Kim MR, Kim YK, et al. A case of Bartter's syndrome in an adult. *Korean J Med* 1991;40:844-52.
- 6) Song JS, Shinn JJ, You KH, Lee HK, Cha WK, Kwon KH, et al. A case of Bartter's syndrome in an adult. *Korean J Nephrol* 1997;16:567-71.
- 7) Kim IS, Kang JH, Shin YH, Lee DK, Kim SN, Pai KS. A case of Bartter syndrome with muscle weakness and short stature. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2002;6:259-65.
- 8) Cho YS, Yoon YH, Chae BN, Choi CY, Yi KH, Kim YG, et al. Pseudo-Bartter's syndrome with nephrocalcinosis caused by long-term surreptitious furosemide ingestion. *Korean J Med* 1993;45:255-60.
- 9) Yoon JH, Kwon JE, Lee JO, Lee SG. A case of Bartter's syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:1308-14.
- 10) Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad S, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl co-transporter NKCC2. *Nat Genet* 1996;13:183-8.
- 11) Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel ROMK. *Nat Genet* 1996;14:152-6.
- 12) Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997;17:171-8.
- 13) Reinalter SC, Jeck N, Brochhausen C, Watzer B, Nusing RM, Seyberth HW, et al. Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 2002;62:253-60.
- 14) Norby L, Flamenbaum W, Lentz R, Ramwell P. Prostaglandins and aspirin therapy in Bartter's syndrome. *The Lancet* 1976;18:604-6.
- 15) Komhoff M, Jeck ND, Seyberth HW, Grone HJ, Nusing RM, Brevier MD. Cyclooxygenase-2 expression is associated with the renal macula densa of patients with Bartter-like syndrome. *Kidney Int* 2000;58:2420-4.
- 16) Komhoff M, Tekesin I, Peters M, Leonhard A, Seyberth HW. Perinatal management of a preterm neonate affected by hyperprostaglandin E2 syndrome(HPS). *Acta Paediatr* 2005; 94:1690-3.
- 17) Proesmans W. Bartter syndrome and its neonatal variant. *Eur J Pediatr* 1997;156:669-79.
- 18) Sieck UV, Ohlsson A. Fetal polyuria and hydramnios associated with Bartter's syndrome. *Obstet Gynecol* 1984;63:22S-24S.
- 19) Dane B, Yayla M, Dane C, Cetin A. Prenatal diagnosis of Bartter syndrome with biochemical examination of amniotic fluid: case report. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:206-8.
- 20) Rodrigues Pereira R, Hasaart T. Hydramnios and observations in Bartter's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:477-8.
- 21) Lechacz G, Arbus G, Balfe JW, Wolff ED, Robson L. Effect of ibuprofen on growth in a child with Bartter syndrome. *J Pediatr* 1979;95:319-20.
- 22) Mourani CC, Sanjad SA, Akatcherian CY. Bartter syndrome in a neonate: early treatment with indomethacin. *Pediatr*

- Nephrol 2000;14:143-5.
- 23) Fichman MP, Telfer N, Zia P, Speckart P, Golub M, Rude R. Role of prostaglandins in the pathogenesis of Bartter's syndrome. *Am J Med* 1976;60:785-97.
 - 24) Han JS, Chang SH, Lee JS. Clinical usefulness of trans-tubular potassium gradient(TTKG) and urine ammonium in differential diagnosis of hypokalemia. *Korean J Nephrol* 1997; 16:417-25.
 - 25) Goodman AD, Vagnucci AH, Hartroft PM. Pathogenesis of Bartter's syndrome. *N Engl J Med* 1969;281:1435-9.
 - 26) Schlingmann KP, Konrad M, Seyberth HW. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:13-25.
 - 27) Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, Vanrenterghem Y, Kuypers D. Bartter's and Gitelman's Syndromes: from gene to clinic. *Nephron Physiol* 2004;96:65-78
 - 28) Cumming WA, Ohlsson A. Nephrocalcinosis in Bartter's syndrome: demonstration by ultrasonography. *Pediatr Radiol* 1984;14:125-6.
 - 29) Mastumoto J, Han BK, Restrepo de Rovetto C, Welch TR. Hypercalciuric Bartter syndrome: resolution of nephrocalcinosis with indomethacin. *AJR* 1989;152:1251-3.
 - 30) Littlewood JM, Lee MR, Meadow SR. Treatment of Bartter's syndrome in early childhood with prostaglandin synthetase inhibitors. *Arch Dis Child* 1978;53:43-8.
 - 31) Bowden RE, Gil JR, Radfar N, Taylor AA, Keiser HR. Prostaglandin synthetase inhibitors in Bartter's syndrome. *JAMA* 1978;239:117-21.
 - 32) Donker AJ, de Jong PE, van Eps LW, Brentjens JR, Barkker K, Doorenbos H. Indomethacin in Bartter's syndrome: dose the syndrome represent a state of hyperprostaglandinism? *Nephron* 1977;19:200-13.
 - 33) Proesmans W, Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Growth from birth to adulthood in a patient with the neonatal form of Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 1988;2:205-9.
 - 34) Mackie FE, Hodson EM, Roy LP, Knight JF. Neonatal Bartter syndrome-use of indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure. *Pediatr Nephrol* 1996;10:756-8.
 - 35) Ryu JM, Lee JH, Han HW, Park YS. A case of neonatal bartter syndrome. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:255-62.
 - 36) Proesmans W, Devlieger H, Van Assche A, Eqqermont E, Vandenberghe K, Lemmens F, et al. Bartter's syndrome in two siblings-Antenatal and neonatal observations. *Int J Pediatr Nephrol* 1985;6:63-70.
 - 37) Seidel C, Reinalter S, Seyberth HW, Scharer K. Pre-pubertal growth in the hyperprostaglandin E syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995;9:723-8.