

소아 신증후군 환자에서 혈전증 검색을 위해 screening 검사가 필요한가?

인제대학교 의과대학 상계백병원 소아청소년과, 영상의학과*

김문섭 · 구자욱 · 김성희*

= Abstract =

Is routine screening examination necessary for detecting thromboembolism in childhood nephrotic syndrome?

Mun Sub Kim, M.D., Ja Wook Koo, M.D., and Soung Hee Kim, M.D.*

Department Departments of Pediatrics and Radiology*, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : The incidence of thromboembolic episodes in children with nephritic syndrome (NS) is low; however, these episodes are often severe. Moreover, both pulmonary thromboembolism (PTE) and renal vein thrombosis (RVT) rarely show clinical symptoms. This study was performed to determine the benefits of routine screening in the detection of thrombosis in childhood NS.

Methods : Among 62 children with nephritic syndrome, a total of 54 children (43 males, 11 females) were included in this study. When the patients experienced their first NS episode, we performed renal Doppler ultrasonography in order to detect RVT. To rule out the possibility of PTE, a lung perfusion scan was performed. Computed tomographic (CT) pulmonary angiography was recommended to patients who showed possible signs of PTE. All patients were evaluated for clinical signs of thrombosis, biochemical indicators of renal disease, as well as clotting and thrombotic parameters.

Results : RVT or related clinical symptoms were not observed in any children. Based on the findings of the lung perfusion scans, 15 patients (27.8%) were observed with as a high probability of PTE. We were able to perform a CT pulmonary angiography only on 12 patients, and 5 patients were diagnosed with PTE (prevalence 8.1%). The serum fibrinogen level in the group with PTE was significantly higher (776.7 ± 382.4 mg/dL, $P < 0.05$) than that in the group without PTE, and other parameters were not significantly different between each group.

Conclusion : Further studies are required for clarifying the role of renal Doppler ultrasonography for the detection of RVT in NS. Children with NS who developed non-specific respiratory symptoms should be evaluated for the diagnosis of PTE. In the management of NS, a lung perfusion scan should be performed at the time of the initial episode of NS regardless of the pulmonary symptoms, since patients having PTE are either often asymptomatic, or present with nonspecific symptoms.

(Korean J Pediatr 2008;51:736-741)

Key Words : Nephrotic syndrome, Pulmonary thromboembolism, Doppler ultrasonography, Lung perfusion scan

서 론

소아 신증후군에서 혈전-색전증은 1.8-5.4%의 낮은 빈도이지만^{1,2)} 신정맥 혈전증, 폐 혈전-색전증 등은 아직도 치명률이 높은 합병증으로 보고되고 있다^{1,3)}. 신증후군에서 혈전증의 발병

기전은 혈액 과응고^{4,5)}와 섬유소 용해에 작용하는 여러 단백질의 농도 변화, 혈액 농축, 과점도, 상대적인 부동화, 스테로이드 치료, 이뇨제 사용 등이 알려져 있다⁶⁻⁸⁾. 폐 혈전-색전증의 임상 증세는 호흡 곤란, 빈호흡, 흉막 동통, 각혈 및 청진상 수포음 또는 호흡음 감소 등의 비특이적인 소견을 나타내지만, 실제 임상에서 뚜렷한 임상 증세를 보이는 경우는 드물다⁹⁻¹¹⁾. 아울러 신정맥 혈전증의 경우도 요통, 육안적 혈뇨 및 신비대 등의 전형적인 소견을 보이는 경우는 드물다¹²⁾.

이에 저자들은 첫번째 신증후군이 진단된 소아 환자에서 폐 또는 신정맥 혈전증의 발생 정도를 알아보고, 특히 무증상 신증

Received : 2 December 2007, Accepted : 4 April 2008

Address for correspondence : Ja Wook Koo, M.D.

Department Departments of Pediatrics Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 761-1, Sanggye7-dong, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea
Tel : +82.2-950-1074, Fax : +82.2-951-1246

E-Mail : koojw9@sangyepaik.ac.kr

후군 환아에서 폐 관류 스캔의 유용성을 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1989년도 2월부터 2006년 8월까지 인제대학교 상계백병원 소아청소년과에 입원하여 경과 관찰을 하고 폐 관류 검사와 신장 도플러 초음파 검사를 실시한 54명을 연구에 포함하였다. 신정맥 혈전증과 폐 혈전-색전증 유무를 알아보기 위한 검사는 처음 신증후군 진단 후 2주 이내에 시행하였다. 신정맥 혈전증의 검색은

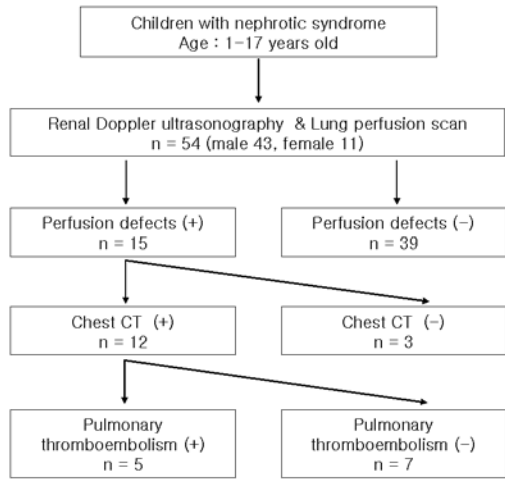


Fig. 1. Among the 62 children with nephrotic syndrome, renal Doppler ultrasonography and lung perfusion scan using ^{99m}Tc-MAA were performed on 54 children (43 males, 11 females). A high probability of PTE was observed in 15 patients (27.8%); however, CT pulmonary angiography was performed in 12 patients, and 5 were confirmed to have PTE (incidence 8.1%).

신장 도플러 초음파 검사를 통하여 하였고, 폐 혈전-색전증의 검색은 ^{99m}Tc-MAA를 사용한 폐 관류 스캔을 실시하여 흉부 방사선 소견은 정상이면서 폐 관류 검사에 이상이 있으면 1시간 이내에 컴퓨터 단층 폐 혈관 조영을 실시하여 이상이 있을 경우 폐 혈전-색전증으로 진단하였다^{13, 14}.

또한 모든 환아들은 혈전증의 임상적 징후와 신장 질환의 생화학적 지표(단백뇨, 혈장 알부민, 크레아티닌, urea, 콜레스테롤)와 혈액 응고 지표(혈장 안티트롬빈 III, 섬유소원, 혈소판, aPTT, PT)를 측정하였다.

통계 처리는 SAS (version 9.1.3)를 이용하여 분석하였으며 평균값의 비교는 Students T-test, Mann-Whitney test를 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의성이 있는 것으로 보았다.

결 과

폐 관류 검사와 신장 도플러 초음파 검사를 실시한 54명 환아의 성비는 4:1 (남아 43명, 여아 11명)이었고 연령 범위는 12개월부터 17세였으며, 평균 연령은 69.1±43.0개월이었다. 검사 기간 동안 신장 도플러 초음파 검사상 신정맥 혈전증을 보이거나 신정맥 혈전증의 임상 증상을 보인 환아는 없었다. 폐 관류 스캔상 이상 소견을 보여 폐 혈전-색전증이 의심된 경우는 15례(27.8%)였으나, 이 중 12명만 컴퓨터 단층 폐 혈관 조영 검사가 가능하여 폐 혈전-색전증으로 확진된 경우는 5례였으며 폐 혈전-색전증의 발생 빈도는 8.1%였다(Fig. 1). 각 5례의 폐 혈전-색전증 위치는 각각 좌측 주 폐동맥, 우측 하 폐동맥, 몸통 전방 및 우측 하 폐동맥, 몸통 전방 및 엽 사이 우측 하 폐동맥, 몸통 전방 폐동맥이었다(Fig. 2). 폐 혈전-색전증 5례 중 3례에서만 기침, 가래, 빈호흡, 청진상 수포음, 호흡음 감소 등의 비특이적 소견을 나타내었으며, 2례는 청진 소견상 정상이었다(Table 1). 또한 폐

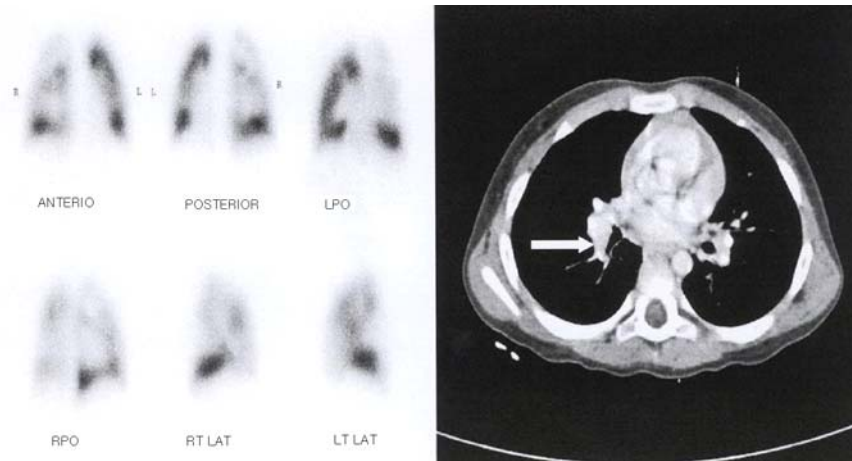


Fig. 2. Many segmental perfusion defects in both lungs are noted in the lung perfusion scan (left). A low density thrombus was found within the interlobar right inferior pulmonary artery by CT pulmonary angiography (right).

Table 1. Clinical Profile and Location of Pulmonary Thromboembolism in 5 Patients

	Sex	Age	Clinical symptoms & signs	Location of thrombosis	Follow up pattern of NS
1	M	10 yrs	Normal breathing sound	LMPA	SDNS
2	M	6 yrs	Dyspnea, decreased breathing sound	RIPA	FRNS
3	M	5 yrs	Normal breathing sound	TA and RIPA	ECD, FRNS
4	M	3 yrs	Moist rale	TA and interlobar RIPA	SDNS
5	M	3 yrs	Rale on both lungs	TA	Initial episode

Abbreviations : TA, truncus anterior; LMPA, left main pulmonary artery; RIPA, right inferior pulmonary artery; NS, nephrotic syndrome; SDNS, steroid dependent NS; FRNS, frequent relapsing NS; ECD, epithelial cell disease

Table 2. Characteristics of the Study Group and Hematochemical Results in 54 Nephrotic Syndrome Patients with or without Pulmonary Thromboembolism

	PTE (n=5)	No PTE (n=49)	P Value
Proteinuria (mg/24hrs)	6303.4±5196.1	7690.6±6919.1	NS
Albumin (g/dL)	1.8±0.2	2.2±0.7	NS
Protein (g/dL)	3.9±0.1	4.6±0.8	NS
Cholesterol (mg/dL)	473.0±50.5	403.2±108.7	NS
Platelets (10 ³ /mm ³)	392.0±84.1	362.5±123.0	NS
Fibrinogen (mg/dL)	776.7±382.4	545.6±105.5	<0.05
Protein C (mg/dL)	0.3±0.1	0.3±0.1	NS
Protein S (mg/dL)	38.4±63.6	70.2±60.1	NS
Anti-thrombin III (%)	40.3±18.5	48.3±34.2	NS
PT (sec)	12.2±0.5	12.3±0.5	NS
aPTT (sec)	37.6±6.0	30.3±6.0	NS

Values are mean±SD, Abbreviations : PTE, pulmonary thromboembolism; NS, not significant

혈전-색전증이 없었던 49명의 환자 중 21명이 비특이적 호흡기 증상을 나타내어 두 그룹 간에 호흡기 증상의 발생률의 차이는 없었다.

신장 질환의 생화학적 지표(단백뇨, 혈장 알부민, 혈장 크레아티닌, urea, 콜레스테롤)와 혈액 응고 지표(혈장 안티트롬빈 III, 섬유소원, 혈소판, aPTT, PT) 중 폐 혈전-색전증 그룹의 평균 섬유소원 농도만 776.7±382.4 mg/dL로 유의하게 높았고($P < 0.05$) 다른 측정치들은 폐 혈전-색전증이 없는 그룹에 비해 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

폐 관류 스캔과 컴퓨터 단층 폐 혈관 조영 검사를 통해 확인된 폐 혈전-색전증 환아는 증상이 없어도 모두 전신적인 헤파린 투여와 항응고제 투여를 하였으며, 폐 관류 검사에서 이상을 보인 환자에서 추후 폐 관류 스캔상 호전됨을 관찰할 수 있었다.

고 찰

신증후군은 단백뇨, 저 알부민혈증, 부종과 고지방혈증을 특징으로 하는 증후군¹⁵⁾으로서 소아의 특발성 신증후군은 연령별 차이는 있으나 대부분 스테로이드에 잘 반응하고 조직 검사상 미세 변화형의 소견을 보이는 것으로 알려져 있다^{7, 16)}. 스테로이드 반응성 신증후군 환자의 경우 약 30% 정도는 한 번 발병 이후 다시는 재발하지 않지만, 10-20%는 치료 후 수개월 내에 재발하여

완치될 때까지 3-4회의 재발을 경험하게 되며, 나머지 40-50%는 첫 진단 이후 잦은 재발로 인해 빈발 재발형 혹은 스테로이드 의존형으로 진단된다^{17, 18)}. 이러한 재발을 거치면서, 반복되는 재발 자체에 의한 합병증(복막염, 혈전 색전증) 및 증가되는 스테로이드 사용량에 의한 부작용 등을 경험하게 된다^{8, 19, 20)}.

신증후군의 합병증은 감염, 혈전-색전증, 급성 저혈량 위기, 스테로이드 부작용 등이 있으며^{15, 21, 22)} 항생제 발달 이후 감염에 의한 합병증은 줄었으나 혈전-색전증은 빈번하고 치명율이 높은 심각한 합병증 중의 하나이다^{23, 24)}. 신증후군에서의 혈전-색전증의 발현 빈도는 성인에서 8.5-44%로 보고자에 따라 상당히 차이를 보이는 반면^{25, 26)} 소아의 경우는 1.8-5.4% 정도로 낮은 빈도이나 심각한 임상 경과를 취한다^{1, 2)}.

신증후군에서 혈전-색전증은 과응고 상태로 초래된다^{4, 5)}. 신증후군의 질병 진행과 치료 과정에서 응고 기전의 항상성이 깨어져서 혈액의 과응고 상태가 초래된다^{1, 27, 28)}. 신증후군에서의 과응고 현상은 혈중 알부민의 심한 감소²⁵⁾와 혈중 콜레스테롤 증가와 관련된 혈소판의 과응고 현상⁴⁾, 혈소판 수의 증가와 기능의 변화^{29, 30)}, fibrinogen, factor II, V, VII, VIII, X, XI, XIII 등 응고인자의 간 합성 증가^{6, 27)} 안티트롬빈 III와 plasminogen 등의 감소와 $\alpha 2$ -macroglobulin과 $\alpha 2$ -antiplasmin의 증가로 인한 섬유소 용해의 감소³¹⁾, protein S, C의 기능 저하³²⁾, 스테로이드 투여에 의한 과응고 경향⁶⁾ 등으로 인해 발생한다고 알려져 있다.

신증후군에서 섬유소원의 증가는 혈장 알부민의 뇨 손실에 대한 보상 작용으로 섬유소원의 간 합성이 증가함에 따라 나타나는 것으로^{29, 32, 33)} 이로 인해 섬유소 형성 증가, 혈소판 과응고 현상, 혈액 점도 증가 등과 같은 혈액의 과응고 상태가 초래된다^{1, 27, 28)}. 특히 심한 저알부민혈증이 있는 신증후군 환자들에게는 혈전-색전증이 발생할 위험성이 있다. 혈전이 발생하면 초기에 헤파린을 정맥 주사하여야 하지만 예방적 항응고제의 사용은 권장되지 않는다. 그러나 혈청 알부민 <2.0 g/dL인 환아에서 혈중 섬유소원 >6 g/L이거나 안티트롬빈 <70%인 경우 혈전-색전증의 위험이 높으므로 저용량의 아스피린을 예방적으로 사용할 수 있다^{34, 35)}.

신증후군 환자의 치료에 스테로이드가 도입된 이후 혈전증이 증가되었고 스테로이드 단독 혹은 이뇨제와 같이 썼을 때 합병증의 발병 기전에 어떤 역할을 한다고 생각된다^{6, 36, 37)}. Ueda³⁸⁾는 스테로이드 투여와는 무관하게 미세 변화형 신증후군 환아에서 응고장애가 발생되나 스테로이드를 투여함으로써 혈전-색전증의 추가적인 위험인자가 된다고 하였다^{8, 39)}.

신증후군에서 혈전증은 주로 신정맥에 호발하고 이러한 혈전증은 Cameron 등²⁵⁾의 보고에 의하면 신정맥 및 동맥, 하지 심부 정맥, 장간막 정맥 및 동맥, 액와 동맥 및 정맥, 관상 동맥, 경동맥, 뇌동맥, 대퇴 동맥, 폐동맥 등 다양한 분포를 보이며 동맥 및 정맥 모두에 생길 수 있다. 그러나 혈전증의 발생 부위는 소아와 성인에서 상당한 차이를 보여 성인의 경우 거의 대부분이 정맥 혈전증으로 나타나는 반면, 소아의 경우 Egli 등²⁾의 연구에 의하면 약 반수가 동맥 혈전증이 차지하였으며 폐동맥, 대퇴 동맥이 가장 흔히 침범하였다.

신정맥 혈전증의 빈도는 보고자에 따라 5-40% 등으로 다양한 분포를 나타내고 소아에서는 외국의 경우 0.3-0.4%의 빈도를 나타내었고 대부분 만성적인 경우가 많고 보통은 무증상이다^{15, 31)}. 본 연구에서 검사기간 동안 신장 도플러 초음파 검사상 신정맥 혈전증을 보이거나 신정맥 혈전증의 임상 증상을 보인 환아는 없었으나 현재로서 신장 도플러 초음파 검사의 신정맥 혈전증 screening 검사로서의 유용성에 대한 진단적 가치를 말하기는 어렵다. 이는 소아에서 신정맥 혈전증의 발생 빈도 자체가 낮아 본 연구에서 발견되지 않았을 가능성이 높을 뿐만 아니라, 현재까지 이에 대한 전향적 연구나 가이드라인이 없는 상태에서 신정맥 혈전증을 진단하기 위한 가장 안전하고 비침습적인 진단 방법인 신장 도플러 초음파 검사를 완전히 배제할 수 없는 상태이기 때문이다. 향후 더 많은 환아를 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

신증후군에서 병발된 혈전증의 임상 경과에서 가장 심각한 문제는 혈전증의 재발 및 2차적 폐 색전증의 발생이다^{12, 40)}. 폐 혈전-색전증은 하지 심부 정맥 혈전이나 신정맥 혈전증과 동반되어 약 40%에서 발생하나 신정맥 혈전증 없이 폐 혈전-색전증이 생길 수도 있고 폐 혈전-색전증 없이 신정맥 혈전증이 생길 수도 있다^{25, 41)}. 폐 혈전-색전증은 임상적으로 호흡 곤란, 빈호흡, 급작스런 흉막 동통, 각혈 및 실신 등과 청진상 호흡음의 감소 및 수

포음 등의 비특이적인 소견을 나타내지만, 실제 임상 증상이 뚜렷한 경우는 20%에 지나지 않으며 대부분의 경우 증상이 없다⁹⁾. 아울러 폐 혈전-색전증으로 확진된 환자에서도 호흡 곤란이나 흉통 등의 비특이적인 소견을 보인 경우는 50%에 지나지 않아 임상적으로 진단하기란 쉽지 않다^{42, 43)}. 그러나 폐 관류 스캔을 이용함으로써 폐 혈관 조영술을 하지 않고도 폐 혈전-색전증의 진단이 용이하게 되었다^{40, 41, 44, 45)}.

이번 연구에서 폐 관류 스캔상 이상 소견을 보여 폐 혈전-색전증이 의심된 경우는 15례(27.8%)였으나, 폐 혈전증의 가장 흔한 증상인 호흡 곤란은 단 1례에서만 나타나 폐 혈전-색전증과의 직접적인 연관성은 없어 보인다. 또한 신증후군 환자가 폐 혈전-색전증이 없다고 하더라도 신증후군 자체의 합병증인 흉막 삼출, 심막염, 심부전으로 인해 환자는 호흡 곤란이나 흉통을 호소할 수 있다⁴²⁾. 본 연구에서도 폐 혈전-색전증 그룹과 폐 혈전-색전증이 없는 그룹 간에 비특이적 호흡기 증상의 발생률의 차이는 없었다. 따라서 폐 관류 스캔과 함께 폐 혈전-색전증의 진단 방법으로는, 임상적 증상과 징후, 비정상적인 흉부 방사선 소견 등을 종합적으로 판단하여야 하며, 폐동맥의 혈전 또는 혈전-색전증은 예후가 상당히 불량함에도 실제 임상적으로는 비교적 특이한 증세 없이 조용히 진행하게 되므로 흉부 소견과 임상 증세를 면밀히 살펴 보고 호흡 증상 및 징후가 미미하다 하더라도 반드시 폐 혈전-색전증을 생각하여야 한다^{1, 10, 27, 44, 46)}.

혈전-색전증의 치료는 헤파린 투여와 비타민 K 길항제를 사용하는 항혈전 치료를 기본으로 한다^{6, 40, 41)}. 본 연구에서 폐 관류 스캔과 컴퓨터 단층 폐 혈관 조영 검사를 통해 확진된 폐 혈전-색전증 환아는 모두 전신적인 헤파린 투여와 항응고제 투여를 실시하였고 이후 폐 관류 스캔에서 정상으로 회복됨을 관찰하였다.

혈전증은 신증후군의 어느 시기에도 생길 수 있으나, 진단 후 첫 수 개월 내지 수 년 이내에 주로 발생하며 신증후군의 재발 또는 부종이 현저할 때 발생하는 것으로 알려져 있다^{2, 15)}. 신증후군 환자는 언제나 혈전증의 위험에 놓여 있어 screening 검사를 위한 적절한 시기 선택이 어렵고, screening 검사 방법 및 이에 대한 결과는 아직까지 충분하지 않다. 신증후군 첫번 발병 시에는 신정맥 혈전증 또는 폐 혈전-색전증 발견을 위해 신장 도플러 초음파 검사와 폐 관류 스캔을 통한 검사를 시행하는 것이 필요하다. 그러나 신증후군이 재발할 경우에도 이러한 검사들이 필요 한지는 아직 알려진 바 없다. 다만 비특이적인 호흡기 증상, 청진상 호흡음의 감소 등이 있을 경우에는 선택적으로 폐 혈전증이 있는지 적극적으로 확인하는 것이 좋을 것으로 사료된다⁴⁶⁾.

요 약

목적 : 소아 신증후군에서 혈전-색전증은 낮은 빈도이지만 심각한 임상 경과를 취하는 합병증이다. 그러나 폐 혈전-색전증의 경우 실제 임상에서 호흡 곤란, 빈호흡, 흉막 동통, 각혈 및 청진상 수포음 또는 호흡음 감소 등의 뚜렷한 임상 증세를 보이는

경우는 드물고, 신정맥 혈전증의 경우도 요통, 육안적 혈뇨 및 신비대 등의 전형적인 소견을 보이는 경우는 드물다. 이에 저자들은 처음 신증후군으로 진단된 환자에서 혈전-색전증 확인을 위한 screening 검사가 필요한지 알기 위해 본 연구를 시행하였다.

방법: 신증후군을 진단 받은 62명의 환자 중 폐 관류 검사와 신장 도플러 초음파 검사를 실시한 54명을 연구에 포함하였다. 신장 초음파 검사와 폐 관류 검사는 처음 신증후군 진단 후 2주 이내에 실시하였고, 폐 관류 검사가 양성일 경우 컴퓨터 단층 폐 혈관 조영 검사를 실시하여 이상이 있을 경우에만 폐 혈전-색전증으로 진단하였다. 또한 모든 환아들은 혈전-색전증의 임상적 징후와 신장 질환의 생화학적 지표, 혈액 응고 지표를 측정하였다.

결과: 검사 기간 동안 임상 증세 및 신장 초음파 검사상 신정맥 혈전증을 보인 환아는 없었다. 폐 관류 스캔상 이상 소견을 보여 폐 혈전색전증이 의심된 경우는 15례(27.8%)였으나, 이 중 12명만 컴퓨터 단층 폐 혈관 조영 검사가 가능하여 폐 혈전-색전증으로 확진된 경우는 모두 5례로, 폐 혈전-색전증의 발생 빈도는 8.1%였다. 폐 혈전-색전증 5례 중 3례에서만 기침, 가래, 빈호흡, 청진상 수포음, 호흡음 감소 등의 비특이적인 호흡기 증세를 나타내었으며, 2례는 청진 소견상 정상이었다. 또한 폐 혈전-색전증이 없었던 49명의 환자 중 21명이 비특이적 호흡기 증상을 나타내어 두 그룹 간에 호흡기 증상의 발생률의 차이는 없었다. 신장 질환의 생화학적 지표와 혈액 응고 지표 중 폐 혈전-색전증 그룹의 평균 섬유소원 농도만 776.7 ± 382.4 mg/dL로 유의하게 높았다($P < 0.05$).

결론: 신증후군 환자에서 신정맥 혈전증 진단을 위한 신장 도플러 초음파 검사의 역할은 분명치 않아 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 신증후군 환자에서 비특이적인 흉부 증상, 청진상 호흡음의 감소가 있을 경우 반드시 폐 혈전-색전증의 유무를 확인하여야 한다. 그러나 폐 혈전-색전증으로 확진된 경우에도 호흡기 증상 및 징후가 없는 경우가 있어서 폐 혈전-색전증을 임상적으로 진단하기가 쉽지 않다. 따라서, 초기 발병 후 완해가 오기 전 신증후군 재발을 많이 하는 시기에는 무증상의 신증후군 환아도 폐 혈전-색전증의 가능성을 염두에 두고 폐 관류 스캔을 screening 검사로 시행하여야 할 것으로 사료된다.

References

- 1) Mehls O, Andrassy K, Koderisch J, Herzog U, Ritz E. Hemostasis and thromboembolism in children with nephrotic syndrome: differences from adults. *J Pediatr* 1987;110:862-7.
- 2) Egli F, Elminger P, Stalder G. Thromboembolism in nephrotic syndrome. abstract 42 *Eur Soc Pediatr Nephrol. Pediatrics* 1974;8:903.
- 3) Nowak-Gottl U, Kosch A, Schlegel N. Neonatal thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:227-34.
- 4) Robert A, Olmer M, Sampol J, Gugliotta J, Casanova P. Clinical correlation between hypercoagulability and thrombo-

- embolic phenomena. *Kidney Int* 1987;31:830-5.
- 5) Machleidt C, Mettang T, Starz E, Weber J, Risler T, Kuhlmann U. Multifactorial genesis of enhanced platelet aggregability in patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1989;36:1119-24.
- 6) Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985;28:429-39.
- 7) Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1202-11.
- 8) Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatr Nephrol* 2000;15:74-8.
- 9) van Ommen CH, Heyboer H, Groothoff JW, Teeuw R, Aronson DC, Peter M. Persistent tachypnoea in children: keep pulmonary embolism in mind. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:570-3.
- 10) Deshpande PV, Griffiths M. Pulmonary thrombosis in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005;20:665-9.
- 11) Stein PD, Willis PW 3rd, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol* 1981;47:218-23.
- 12) Llach F, Papper S. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *Am J Med* 1980;69:819-27.
- 13) Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
- 14) Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med* 2006;119:1048-55.
- 15) Vogt BA, Avner ED. Nephrotic syndrome. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2004: 1754-7.
- 16) Chesney RW. The idiopathic nephrotic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:158-61.
- 17) Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *J Indian J Med Res* 122 2005:13-28.
- 18) Chung J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970 20;760:1299-302.
- 19) Moorani KN, Khan KM, Ramzan A. Infections in children with nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003; 13:337-9.
- 20) Wu HM, Tang JL, Sha ZH, Cao L, Li YP. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004.
- 21) Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003 23;362:629-39.
- 22) Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000;105:492-5.
- 23) Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996;335:1816-28.
- 24) Kaysen GA. Nonrenal complications of the nephritic syn-

- drome. *Annu Rev Med* 1994;45:201-10.
- 25) Cameron JS. Coagulation and thromboembolic complications in the nephrotic syndrome. *Adv Nephrol* 1984;13:75-114.
 - 26) Llach F, Koffler A, Massay SG. Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. *Nephron* 1977;19:65-8.
 - 27) Hoyer PF, Gonda S, Barthels M, Krohn HP, Brodehl J. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome risk and incidence. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:804-10.
 - 28) Mehls O, Andrassy K, Ritz E. Disseminated intravascular coagulation and platelet activation in nephrotic syndrome. *Eur J Paediatr* 1984;141:261-6.
 - 29) Kanfer A, Kleinknecht D, Broyer M, Josso F. Coagulation studies in 45 cases of nephrotic syndrome without uremia. *Thromb Diath Haemorrh* 1970;31:24:562-71.
 - 30) Zwaginga JJ, Koomans HA, Sixma JJ, Rabelink TJ. Thrombus formation and platelet-vessel wall interaction in the nephrotic syndrome under flow conditions. *J Clin Invest* 1994;93:204-11.
 - 31) Andrassy K, Ritz E, Bommer J. Hypercoagulability in the Nephrotic syndrome. *Klin Wochenschr* 1980;58:1029-36.
 - 32) Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993;63:249-54.
 - 33) Kanfer A. Coagulation factors in nephritic syndrome. *Am J Nephrol* 1990;10:63-8.
 - 34) Hathaway WE. Use of antiplatelet agents in pediatric hypercoagulable states. *Am J Dis Child* 1984;138:301-4.
 - 35) Hodson E. The management of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Paediatr Drugs* 2003;5:335-49.
 - 36) Alkjaersig N, Fletcher AP, Narayanan M, Robson AM. Course and resolution of the coagulopathy in nephrotic children. *Kidney Int* 1987;31:772-80.
 - 37) Lieberman E, Heuser E, Gilchrist GS, Donnell GN, Landing BH. Thrombosis, nephrosis and corticosteroid therapy. *J Pediatr* 1968;73:320-8.
 - 38) Ueda N. Effect of corticosteroids on some hemostatic parameters in children with minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1990;56:374-8.
 - 39) Andrew M, Brooker LA. Hemostatic complications in renal disorders of the young. *Pediatr Nephrol* 1996;10:88-99.
 - 40) Singhal R, Brimble KS. Thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathophysiology and clinical management. *Thromb Res* 2006;118:397-407.
 - 41) Zaffanello M, Franchini M. Thromboembolism in childhood nephrotic syndrome: A rare but serious complication. *Hematology* 2007;12:69-73.
 - 42) Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford P, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-9.
 - 43) Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med* 1977;62:355-60.
 - 44) Cherng SC, Huang WS, Wang YF, Yang SP, Lin YF. The role of lung scintigraphy in the diagnosis of nephrotic syndrome with pulmonary embolism. *Clin Nucl Med* 2000;25:167-72.
 - 45) Mittal BR, Singh S, Bhattacharya A, Prasada V, Singh B. Lung scintigraphy in the diagnosis and follow-up of pulmonary thromboembolism in children with nephrotic syndrome. *J Clinl Imaging* 2005;29:313-6.
 - 46) Koo JW, Park HW, Ha TS, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Thromboembolic complication in children with nephritic syndrome. *Korean J Nephrol* 1993;12:579-87.