

판코니 증후군을 동반한 간질성 신염 포도막염 증후군 1예

제주대학교 의학전문대학원 제주대학교병원 ¹내과, ²안과

김미연¹ · 김현우¹ · 김지영¹ · 정진호² · 박은정¹ · 김진석¹ · 김소미¹

A Case of Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis with Fanconi Syndrome

Miyeon Kim¹, Hyun Woo Kim¹, Ji Young Kim¹, Jinho Jeong², Eun-Jung Park¹, Jinseok Kim¹, and So Mi Kim¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Ophthalmology, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome is a rare disease that comprises 4.7% of acute interstitial nephritis. With reno-ocular manifestations, TINU syndrome is accompanied by symptoms such as fever, fatigue, malaise, anorexia, vomiting, and arthralgia. TINU syndrome is reported mainly in children or adolescent girls, and it is rare in adults. Although TINU syndrome can present with multiple renal tubular defects, Fanconi syndrome characterized by generalized impairment of proximal tubular function, leading to renal glucosuria, hyperuricosuria, hyperphosphaturia, proximal renal tubular acidosis, and kaliuresis leading to hypokalemia, has rarely been described. We report a case of TINU syndrome with Fanconi syndrome in a 46-year-old HLA B27-positive Korean woman. (Korean J Med 2015;88:711-714)

Keywords: Nephritis, Interstitial; Uveitis; Fanconi syndrome

서 론

간질성 신염 포도막염 증후군은 간질성 신염에 만성적으로 재발하는 포도막염이 동반되는 증후군으로, 주로 소아나 청소년기 여성에서 발생하는 것으로 알려져 있다[1]. 간질성 신염의 경우 전신감염이나 약물이 또는 드물게 자가면역질환과 동반된다고 알려진 데 반해 간질성 신염 포도막염 증후군은 아직 원인 및 기전이 명확치 않으며, 최근 특정 유전자형, 포도막과 세뇨관세포 사이에 존재하는 공통 항원 등에

대한 연구가 진행되고 있다[2]. 1975년 Dobrin 등[3]이 처음으로 간질성 신염 포도막염 증후군을 보고한 이래 약 200예가 보고되었으나 판코니 증후군 양상의 근위세뇨관 장애를 동반하거나 자가면역 질환 관련 유전자형이 양성으로 보고된 경우는 극히 드물다[4]. 저자들은 간질성 신염으로 진단되어 스테로이드 치료 후 호전된 중년 여성에서 판코니 증후군 양상의 근위 세뇨관 장애와 포도막염이 발생하여 간질성 신염 포도막염 증후군을 진단하고, HLA B27 양성을 발견한 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 2014. 8. 9

Revised: 2014. 9. 30

Accepted: 2014. 10. 15

Correspondence to So Mi Kim, M.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 690-767, Korea

Tel: +82-64-717-1400, Fax: +82-64-717-1402, E-mail: zhidao79@naver.com

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal 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/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

환 자: 46세 여자

주 소: 구역감 및 구토

현병력: 내원 2주 전 두통으로 인해 개인병원에서 eperisone HCl, diazepam, rebamipide, aceclofenac을 처방 받아 5일간 복용하였다. 이후 열감, 전신 쇠약감, 구역 및 구토 증상 발생하여 인근 병원에 입원하였다. 입원 후 3일간의 수액 공급 및 대증 치료에도 불구하고 신기능이 지속적으로 저하되어 본원으로 전원되었다.

과거력: 특이사항 없음

가족력 및 사회력: 특이사항 없음, 무직, 가정주부

신체 검사 소견: 내원 당시 키는 160 cm, 체중은 65 kg이었다. 활력징후는 혈압 151/105 mmHg, 맥박수 73회/분, 체온 36.8°C이었으며, 급성 병색을 보이고 있었으나 의식은 명료하였다. 흉부 진찰상 호흡음은 정상이었고, 심잡음도 들리지 않았다. 복부는 약간 팽만되어 있었으나 압통은 없었다. 타진 시 뚜렷한 늑골 척추각 통증을 호소하지 않았으며 사지의 말초 부종 또는 피부 발진도 없었다.

혈액, 소변검사: 말초혈액검사에서 백혈구는 $8300/\text{mm}^3$, 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 $319,000/\text{mm}^3$ 으로 빈혈소견을 보였다. 전해질 검사에서 Na^+ 138 mEq/L, K^+ 4.5 mEq/L, Cl^- 106 mEq/L로 정상소견이었으나 HCO_3^- 21 mEq/L로 감소되어 있었다. 혈청 생화학검사에서는 protein 7.8 g/dL, albumin 3.8 g/dL, aspartate transaminase 18 IU/L, alanine transaminase 14 IU/L, total bilirubin 0.3 mg/dL로 정상이었으며, BUN 19.7 mg/dL, creatinine은 인근 병원 입원 당시 2.4 mg/dL에서 3.3 mg/dL로 더욱 상승된 소견을 보였다. calcium 9.0 mg/dL, phosphorus 2.7 mg/dL, uric acid 3.6 mg/dL는 정상범위였다. Anion gap은 11 mEq/L, urine anion gap은 13 mEq/L이었다. 혈당검사에서는 공복혈당은 98 mg/dL이었고, HbA1c는 6.1%이었다. 요 검사에서 요 비중은 1.007, 요단백(-), 요당(1+), 혈뇨(3+), RBC 10-19/HPF 소견을 보였고 임의요 단백, 크레아티닌 비는 601 mg/g이었으며 FENa는 1.98%이었다. C3 162 mg/dL, C4 51 mg/dL로 감소소견은 없었으나, IgA 237 mg/dL (참고치: 70-400), IgG 1589 mg/dL (참고치: 700-1,600), IgM 231 mg/dL (참고치: 40-230)으로 IgM만 약간 상승되어 있었다. anti-nuclear antibody (ANA), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), anti streptolysin O는 모두 음성소견을 보였다.

방사선 소견: 흉부 단순 엑스선 촬영에서 특이 소견은 없었으며, 복부 단순 촬영에서는 경한 비폐쇄성 장마비 소견이

관찰되었다. 복부초음파에서는 신장크기는 정상범위였으며, 신실질 음영 이상 또한 뚜렷하지 않았다.

임상치료 및 경과: 환자는 약제에 의한 간질성 신염으로 의심되었으나 지속적인 신기능 저하를 보여 신장 조직검사를 시행하였다. 조직검사상 부분적으로 세뇨관의 심한 괴사, 상피세포의 탈락 및 벗겨짐 소견이 보였고, 간질에는 부종을 동반한 다핵 호중구, 호산구, 림프구의 광범위한 침윤이 관찰되어 간질성 신염에 합당한 소견을 보였다(Fig. 1). 치료를 위해 prednisolone 60 mg/day을 투여하였으며, 치료 6일 후 creatinine이 3.3 mg/dL에서 2.2 mg/dL으로 감소하고 전신증상 또한 모두 호전되어 퇴원하였다. 2개월에 걸쳐 스테로이드는 감량하였고, creatinine도 정상화되고 단백뇨, 혈뇨, 요당도 보이지 않아 치료 3개월째 스테로이드는 중단하였다. 스테로이드 중단 1개월째, 환자는 안구 통증 및 발적을 호소하며 내원하였고, 검사상 creatinine이 1.6 mg/dL로 상승되어 있었고, Anion gap은 8 mEq/L로 정상소견을 보였다. 저칼륨혈증(K^+ 3.4 mEq/L), 저요산혈증(uric acid 2.0 mg/dL), 저인산혈증(phosphorus 1.8 mg/dL), 정상 글루코오스(glucose 89 mg/dL)와 더불어 Urine anion gap은 20 mEq/L, 단백뇨(2+), 혈뇨(3+), 요당(2+)이 검출되어 판코니 증후군 양상의 근위세뇨관 장애가 의심되었다. 판코니 증후군을 확인하기 위해 세부적인 소변 아미노산 검사를 시행하려 하였으나 경제적 이유로 시행하지는 못하였다. 대신에 24시간 소변검사에서 urine volume 1.020 cc, Na 123 mmol/day, K 48 mmol/day, Cl 109 mmol/day, calcium 256 mg/day, phosphorus 780 mg/day, uric

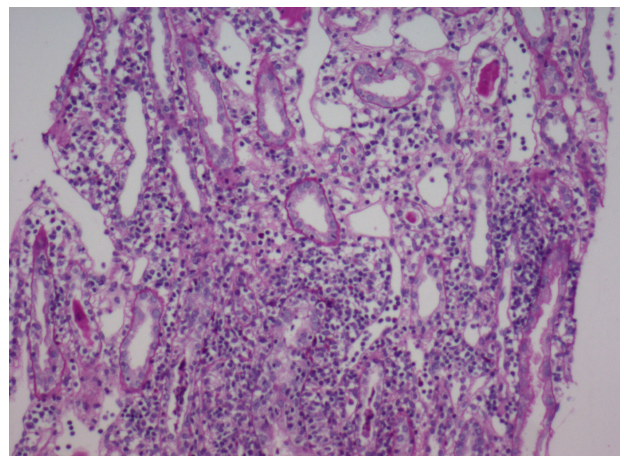


Figure 1. Renal biopsy findings. The tubules show focal severe necrosis with flattening, sloughing, and denudation of epithelial cells. There is a diffuse heavy infiltration of polymorphonuclear leukocytes, eosinophils, and lymphocytes in the edematous interstitium (periodic acid-Schiff stain, $\times 100$).

acid 519 mg/day, glucose 65.5 g/dL, protein 1,041 mg/day, creatinine 0.99 g/day을 보였고, tubular reabsorption of phosphate는 약 32%로 감소되어 있음을 확인하였다.

간질성 신염 포도막염 증후군이 의심되어 안과에 의뢰되었고, 양측성 전체 포도막염으로 진단되었다. 신장과 눈을 동시에 침범할 수 있는 전신 질환을 감별하기 dsDNA, anti-SSA/SSB, rheumatoid factor, HLA-B51, HLA-B27, angiotensin converting enzyme 검사를 시행하였고, toxoplasma IgM/IgG, rapid plasma reagin, treponema pallidum haemagglutination assay, fluorescent treponemal antibody absorption IgM/IgG를 통해 감염 여부도 확인하였다. 이 중 HLA B27이 양성소견을 보여, 골반과 요추 부위 엑스선 촬영을 시행하였으나 천장골염 소견은 없었고, 요통이나 관절통 등도 없어 강직성 척추염 등의 척추관절병증은 배제되었다. 치료로 60 mg/day의 prednisolone을 재투여하였고 안구에는 스테로이드 점안액을 투여하였다. 2주 후 안구증상은 모두 회복되었으며, 투약 2개월 후에는 creatinine 1.2 mg/dL, uric acid 4.4 mg/dL, phosphorus 3.5 mg/dL, HCO₃ 26 mmol/L로 회복되었으며, 소변에서도 단백뇨, 혈뇨, 요당을 보이지 않았다. 현재 6개월 투여 예정으로 스테로이드 감량 중이다.

고 찰

간질성 신염 포도막염 증후군은 간질성 신염에 포도막염이 병발되는 드문 질환으로 간질성 신염의 약 4.7%를 차지하는 것으로 보고되고 있다[5]. 발열, 전신 쇠약감, 관절통, 오심 구토 등의 전신증상과 더불어 신기능저하, 단백뇨, 혈뇨, 농뇨, 요당 및 세뇨관장애, 재발성 만성 포도막염이 대표적인 임상양상이며, 혈청 검사에서는 erythrocyte sedimentation rate, 면역글로블린의 상승, 보체 감소 등이 동반되기도 한다. 주로 소아나 청소년기 여성에서 발생하지만 본 증례처럼 중년 여성에서 발생한 예도 드물게 보고되고 있으며, 소아와의 뚜렷한 임상양상의 차이는 없는 것으로 알려져 있다[1,4,5].

간질성 신염 포도막염 증후군의 안구 침범 양상은 양측성 전방 포도막염이 가장 흔하지만 후방 포도막염, 전체 포도막염 모두 발생할 수 있다. 보통 간질성 신염이 발생하고 평균 3개월 후에 안구 증상이 나타나지만 간질성 신염과 동시에 발생할 수도 있고, 이전에도 발생 가능한 것으로 보고되고 있다[1,6,7]. 증상은 대부분 안구 발적과 통증을 호소하며, 드물게 시력저하를 보일 수도 있다. 하지만 후방 포도막염의 경우에는 발적이나 통증 없이 비문증만 호소하는 경우도 있

어 문진 시 주의를 요한다. 간질성 신염에 포도막염이 병발하는 경우, 눈과 신장을 동시에 침범할 수 있는 질환과의 감별이 필요하다. 전신 질환으로는 유육종증, 쇼그렌 증후군, 전신성 홍반성 루프스, 강직성 척추염, 류마티스 관절염, 전신성 베게너 육아종증, 베체트병 등을 감별해야 하며, 결핵, 매독, 브루셀라증, 히스토플라스마증 등의 감염 여부도 조사해야 한다. 본 증례에서는 aceclofenac 복용 후, 전신증상 및 신기능 저하가 발생하였기 때문에 처음에는 약제에 의한 간질성 신염을 의심하였다. 또한 근골격계 증상, 구강건조증, 구강 또는 성기 궤양 등의 특이소견이 없어 ANA, ANCA 정도의 혈액검사만을 시행하였다. 하지만 이후 간질성 신염 포도막염 증후군으로 의심되어 추가적으로 자가면역질환, 감염여부와 관련된 혈액검사를 시행하였고, 이 중 HLA B27 양성 소견을 발견하였다. 하지만 HLA B27 양성에도 불구하고, 강직성 척추염과 관련된 근골격계 증상 및 영상소견은 없었다. 또한 강직성 척추염에 의한 포도막염일 경우에는 일측성 전방 포도막염이 주로 발생하는 데 반해[7] 본 증례는 양측성 전체 포도막염을 보였기 때문에 강직성 척추염에 의한 안구침범보다는 간질성 신염 포도막염 증후군으로 진단하는 것이 합당하였다. 하지만 HLA B27 양성 및 강직성 척추염 발병 여부 및 본 질환과의 연관성은 추후 경과관찰이 필요할 것으로 생각된다.

간질성 신염 포도막염 증후군의 경우 다양한 세뇨관장애를 보일 수 있다. 하지만 전형적인 판코니 증후군 양상을 보이는 경우는 국외 7예, 국내 1예로 매우 드물다. 이들은 세뇨관과 눈의 상피세포 간의 공통 항원, streptococcus 감염, 베체트병, 강직성척추염과의 연관성을 보고하였다[8-10]. 특히 국외 보고의 경우, 4예가 일본인이었으며 유전자 검사에서 HLA-A24가 공통적으로 발견되어 특정 HLA type이 간질성 신염 포도막염 증후군 발병에 연관이 있음을 주장하였으나[9] 본 증례와 마찬가지로, 많은 경우에서 비용-효과 측면에서 HLA typing이 시행되고 있지 않아 보다 연구가 필요할 것으로 보인다.

간질성 신염의 경우, 광범위하고 심한 간질의 염증, 육아종 형성, 세뇨관 위축, 섬유화가 없는 경우, 스테로이드로 치료하면 대부분 회복되는 것으로 알려져 있다. 하지만 포도막염이 병발한 경우에는 전신 또는 국소 스테로이드 치료에도 불구하고 재발이 빈번하고, 후방 유착, 안압 상승, 백내장, 시력저하 등의 후유증이 남는 경우도 있다. 본 증례에서는 3개월간의 스테로이드 치료를 마친 후 1개월 만에 양측 전체 포도막염이 발생하였고, 진단 당시보다 심한 판코니 증후군

을 동반한 근위세뇨관 장애를 보였다. 치료 용량 및 기간에 대한 명확한 지침은 없으나 일반적으로 간질성 신염 포도막염 증후군에서는 3-6개월간의 스테로이드 치료를 시행하고 있다. 본 증례에서는 간질성 신염에 준해 스테로이드를 투여하여 조기 감량한 것이 포도막염 발생 및 신증상의 악화를 가져왔을 가능성이 크겠다. 하지만 포도막염의 경우 고용량의 스테로이드 사용 중에도 포도막염이 발생한 예도 있었고, 반복적인 재발 시 저용량의 스테로이드 유지 또는 면역억제제 추가로 관해를 이루었다는 보고도 있다[1,6,7]. 따라서 본 증례에서도 차후 증상 및 재발 여부에 따라 저용량의 스테로이드 유지 또는 mycophenolate mofetil, cyclosporine 등의 면역억제제 추가 사용이 필요하리라 생각된다.

간질성 신염 포도막염 증후군은 포도막염 발병 시기에 일정한 순서가 없기 때문에 간질성 신염 발생 시 간질성 신염 포도막염 증후군의 가능성을 염두에 두어야 하며, 보다 장기 간의 스테로이드 치료가 필요하겠다. 또한 안구, 신장을 동시에 침범할 수 있는 다른 자가면역질환, 감염여부의 감별이 필요하다.

요 약

본 증례에서는 간질성 신염으로 진단되어 스테로이드 치료 후 호전된 중년여성에서 판코니 증후군 양상의 세뇨관 장애 및 포도막염이 발생하여 간질성 신염 포도막염 증후군으로 재진단하고, 스테로이드로 치료한 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 간질성 신염; 포도막염; 판코니증후군

REFERENCES

1. Liakopoulos V, Ioannidis I, Zengos N, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome in a 52-year-old female: a case report and review of the literature. *Ren Fail* 2006;28:355-359.
2. Levinson RD, Park MS, Rikkers SM, et al. Strong associations between specific HLA-DQ and HLA-DR alleles and the tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:653-657.
3. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. A new syndrome. *Am J Med* 1975;59:325-333.
4. Belmouaz S, Sechet A, Fernandez B, et al. Tubulo-interstitial nephritis with Fanconi syndrome in Behçet disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2079-2083.
5. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11.
6. Kim DH, Jang YS, Do WS, et al. A case of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in an old age female. *Korean J Nephrol* 2010;29:250-255.
7. Han JM, Lee YJ, Woo SJ. A case of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in an elderly patient. *Korean J Ophthalmol* 2012;26:398-401.
8. Belmouaz S, Sechet A, Fernandez B, et al. Tubulo-interstitial nephritis with Fanconi syndrome in Behçet disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2079-2083.
9. Koike K, Lida S, Usui M, et al. Adult-onset acute tubulointerstitial nephritis and uveitis with Fanconi syndrome. Case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2007;67:255-259.
10. Wen YK. Tubulointerstitial nephritis and uveitis with Fanconi syndrome in a patient with ankylosing spondylitis. *Clin Nephrol* 2009;72:315-318.