

Torsades de pointes을 동반한 Liddle 증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

윤세정 · 신재호 · 감태수 · 황학진 · 박홍수
강신욱 · 최규현 · 하성규 · 이호영 · 한대석

서 론

Liddle 증후군은 1963년 Liddle 등¹⁾이 임상적으로는 원발성 알도스테론증과 흡사하게 저칼륨 혈증과 고혈압을 보이지만 저레닌 및 저알도스테론혈증을 보이는 질환을 가리킨 이후 지금까지 세계적으로 드물게 보고되고 있다^{2,4)}. 이 질환은 원위세뇨관과 집합관에서 소듐 통로의 이상으로 인한 소듐의 과흡수와 칼륨의 과배설에 의해 발생하며, 상염색체 우성 유전을 하는 것으로 알려져 있다^{3,4)}. 환자들은 대개 오랜 기간동안 이차성 고혈압에 대해 검사를 받지만 이 질환에 대한 인식부족으로 진단을 받지 못하는 경우가 많으며²⁾, 국내에서는 지금까지 양쪽 대퇴부 근력 저하를 주소로 내원한 79세 남자가 유일하게 보고되었다⁵⁾.

저자들은 내원 당시 저칼륨혈증(1.8mEq/L)과 대사성 알칼리증이 있으면서 10여년의 고혈압 기왕력이 있는 74세의 여자 환자를 Liddle 증후군으로 진단하고 amiloride 투여 후 저칼륨혈증과 대사성 알칼리증, 고혈압이 개선되었던 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 74세 여자

주 소 : 내원 당일 우연히 발견된 저칼륨혈증(K: 1.8mEq/dl)과 호흡곤란, 기침 및 가래

과거력 : 내원 14년 전부터 기관지 천식으로 개인의원에서 스테로이드와 β agonist 흡입제로 간헐적인 치료를 받아왔으며, 10년 전부터는 고혈압으로 안지오

텐신 전환효소 억제제로 치료 중이었다. 5년 전 대상포진으로 치료 받았으며, 당시 심방세동 진단을 받았으나 특별한 치료는 받지 않았다. 환자는 내원 2년전 하루동안에 세 차례의 실신을 주소로 응급실에 내원한 바 있으며, 이 당시 혈청 칼륨 1.7mEq/L, 혈청 마그네슘 0.71mmol/L이었고, 심전도는 Torsades de pointes 소견을 보였다(Fig. 1). 당시 저칼륨혈증에 대해서는 더 이상의 검사를 시행하지 않았으며 임상적으로 증상이 호전되어 퇴원하였다. 기타 당뇨병, 폐결핵, 술과 담배의 기왕력은 없었고, 최근에 한약제나 호르몬제 등을 복용한 일도 없었다.

가족력 : 부모는 특별한 병력이 없었으며, 5남매 중 큰 오빠는 고혈압으로 인한 뇌혈관 질환으로 61세에 급사했으며 남동생도 고혈압으로 10년간 치료하다가 47세에 급사했고, 여동생은 출산 후 전신상태가 불량하여 50세에 사망했다고 한다. 막내 남동생은 생존해 있으며 고혈압 등의 특이 질환은 없는 상태이다. 자식들은 모두 7남매이며, 그 중 두 명은 군복무 중 급사하였으나 사망 원인은 뚜렷하지 않았고, 큰아들은 신경통, 막내 아들은 관절염이 있는 외에는 특별한 병력은 없었다(Fig. 2).

책임저자: 하성규 서울시 강남구 도곡동
연세의대 영동세브란스병원 신장내과
Tel: 02)3497-3313, Fax: 02)3463-3882

Fig. 1. The electrocardiogram of the patients with syncope 2 years age.

Fig. 2. Pedigree of the patient. The arrowed is the patient of this article. Each symbol means: □, men; ○, women; |, hypertension; —, cerebrovascular accident; /, died; ●, sudden death.

진찰 소견 : 내원 당시 혈압은 190/100mmHg, 체온은 36.0°C 이었으며, 맥박수 83회/분, 호흡수 20회/분이었다. 의식은 명료하였고 경한 호흡 곤란으로 인한 급성 병색을 보였다. 피부는 따뜻하고 건조하였으며 경정맥의 확장은 없었다. 입술과 혀는 약간 건조하였으나 탈수소견은 없었다. 흉부 진찰 소견상 흡기 및 호기시 약간의 천명음이 양측 폐야에 들렸으나 수포음(rale)은 들리지 않았다. 심음은 불규칙적이었으나 심잡음은 없었다. 복부 진찰 소견상 장음은 정상적이었고 특별한 압통이나 종괴는 촉진되지 않았다. 신경학적 검사상 전신적인 근력 감퇴나 감각의 이상은 없었고 Chvostek's 징후나 Trousseau's 징후는 없었다. 양측하지에 경도의 부종이 있었다.

검사 소견 : 내원 당시 말초 혈액 검사상 백혈구 13,420/mm³(호중구 95.5%, 림프구 2.5%, 단핵구 1.4%, 호산구 0.6%), 혈색소 12.4g/dl, 적혈구 용적 37.1%, 혈소판 205,000/mm³이었다. 혈청 생화학 검사상 total calcium 8.1mg/dl, phosphorus 2.5mg/dl, BUN 10.6mg/dl, creatinine 1.5mg/dl, uric acid 6.5mg/dl, total cholesterol 227mg/dl, total protein 5.1g/dl, albumin 3.4g/dl, total bilirubin 1.7mg/dl, alkaline phosphatase 68U/L, SGOT 18IU/L, SGPT 13IU/L 이었다. 전해질 검사는 Na 139mEq/L, K 1.8mEq/L, chloride 83mEq/L, CO₂ 48mmol/L 이었으며, 동맥혈 가스검사서서 pH 7.560, PO₂ 51.1mmHg, PCO₂ 46.6mmHg, HCO₃⁻ 41.7mmol/L, base excess 16.9mmol/L, ionized calcium 1.04mmol/L, magne-

sium 0.79mmol/L, 산소포화도 89.7%이었다. 요검사에서 비중 1.020, pH 7.0, protein(-), blood(-), nitrite(-), 적혈구 1-2/HPF, 백혈구 1-2/HPF였으며 요침사는 관찰되지 않았다. 요화학 검사에서 Na 261mEq/L, K 123.9mEq/L, chloride 103mEq/L이었다. 혈장 레닌은 0.2ng/ml/hr, 알도스테론은 25pg/ml 이하로 모두 감소되어 있었으며, 코티졸은 오전 8시 18.6ug/dl, 오후 4시에 12.8ug/dl로 정상적이었다. 24시간 요검사에서 알도스테론은 1.0μg/day 이하로 감소되어 있었고, 자유 코티졸 105.8μg/day, 17 hydroxy corticosteroid(17OHCs) 3.25mg/dl, 17 keto-steroid(17KS) 2.07mg/dl로 정상적이었다. 혈장 황체형성 호르몬은 16.9mIU/ml, 난포자극 호르몬은 48.6mIU/ml으로 폐경 이후의 노인으로는 정상 범주에 속하는 검사치를 보였다.

흉부 X선 소견 : 경도의 심장비대가 있었으며, 우하엽에 기관지 확장증의 소견이 있었으나 폐부종이나 폐 실질내의 활동성 병변은 없었다.

심전도 소견 : 내원 당시 약 90회/분의 심방세동이 있었다.

심장 초음파 검사 : 경도의 좌심방 비대(50mm) 및 좌심실 비후 소견이 있었으며, 좌심실 구출율(ejection fraction)은 65%이었고, 국소적인 운동장애는 없었다.

복부 컴퓨터 단층 촬영 소견 : 간, 췌장, 비장 및 신장에 특이 소견은 없었고, 양쪽 부신에 비후 소견이나 국소적인 병변을 찾을 수 없었다.

치료 및 경과 : 환자는 내원 후 기관지 확장증, 기관지 천식에 의한 호흡곤란이 있어 항생제 정주 및 기관지 확장제 투여로 호흡기 증세는 서서히 호전되었다. 이와 동시에 저칼륨혈증을 교정하기위해 칼륨을 정맥내로 투여하는 등 보존적인 치료를 하였으나 전해질, 혈압의 변동은 없었다. 이후 신장에 구조적인 문제없이, 소변으로의 칼륨배설이 상당히 증가되어 있으면서 저레닌 및 저알도스테론 혈증이 있어 Liddle 증후군을 의심하였고, amiloride를 5mg/day로 투여하였다. 환자는 치료 시작 후 24시간 이내에 전해질 및 요 전해질 배설, 혈압에 변화를 보였으며, 현재는 혈압 및 전해질, 대사성 알칼리혈증도 정상적으로 유지되어 외래 추적 관찰중이다(Table 1).

Table 1. Clinical and Metabolic Features of the Patient During Treatment

	Initial	After conservertive treatment	After amiloride 5mg/day
Blood pressure(mmHg)	190/100	200/100	140/90
Body weight(Kg)	58	59	57
Serum Na(mEq/L)	139	143	140
K(mEq/L)	1.8	2.8	4.7
CO ₂ (mEq/L)	48	34	35
Spot urine Na(mEq/L)	261	167	156
K(mEq/L)	123.9	41.4	21.9

고 찰

Liddle 증후군은 이차성 고혈압의 한 원인질환으로, 문헌상 보고된 것은 30에 이하로 매우 드물게 발견되고 있다²⁻⁴⁾. 임상적으로는 소디움의 과흡수와 칼륨의 배설 증가로 인한 체내 수분량 증가 및 고혈압, 저칼륨혈증, 대사성 알칼리증을 특징으로 하며, 이로 인해 이차적으로 레닌 및 알도스테론의 분비가 감소된다⁴⁾. 신조직 검사에서는 사구체 근접부 장치 위축과 레닌 분비 파립의 감소가 나타날 수 있다⁶⁾. 과거에는 mineralocorticoid-like substance에 의해 이 질환이 발생한다고도 하였으나¹⁾, 이후에 spironolactone에 반응이 없고⁷⁾, 신이식으로 치유되며²⁾, 또한 amiloride나 triamterene에 반응하는 것으로 보아 이들 이뇨제가 작용하는 집합관 주세포의 소디움 통로 이상으로 이온 흡수 및 배설 장애가 일어나는 것으로 생각되었다 (Fig. 3). 이후 이 질환이 소디움 통로(amiloride-sensitive epithelial Na channel)의 β subunit를 coding하는 유전자의 변이에 의해서 발생하는 것이 밝혀졌으며^{8, 9)}, 이와 비슷한 장애가 Liddle증후군 환자의 적혈구 및 B 림파구에서도 발견되고 있다¹⁰⁾.

고혈압과 저칼륨혈증을 보이는 질환을 Liddle 증후군으로 진단하기 위해서는 몇 가지 질환을 감별해야 한다. 먼저 원발성 알도스테론증에서도 심한 저칼륨혈증과 고혈압을 보이지만¹¹⁾, 이 환자의 경우 혈중 레닌 및 알도스테론치가 모두 감소해 있었고, 알도스테론 및 그 대사물의 요중 배설량이 감소해 있었으며, 복부

Amiloride sensitive epithelial Na channel(ENaC)

Fig. 3. Mode of sodium and potassium transport in the cortical collecting duct(principal cell). In Liddle syndrome, active amiloride sensitive epithelial Na channel(ENaC) promote Na-KATPase activity, with the resultant increase in intracellular potassium concentration and sodium reabsorption. And subsequent increased transepithelial potential difference(TEPD) result in increased potassium excretion via apical K channel.

전산화 단층 촬영상 부신종양 및 비대가 발견되지 않아, 원발성 알도스테론증으로 생각하기는 어렵다. 또한 쿠싱 증후군에서도 혈중 레닌 및 알도스테론치가 감소할 수 있으나 이 환자의 경우 혈중 코티졸 농도 및 일내 변동, 요중 코티졸 및 대사물의 배설량이 정상적이었고, 임상적으로 의심할만한 증상 및 소견이 없어 쿠싱 증후군으로 생각하기도 어렵다. 또한 알도스테론 합성과정에는 3β dehydrogenase(3β dHase), 21β hydroxylase(21β OHase), 11β hydroxylase(11β OHase) 등 세가지의 효소가 필요하며, 관계된 다른 효소에는 17α hydroxylase(17α OHase), 11β hydroxysteroid dehydrogenase(11β OHS dHase), 5β reductase 등이 있는데, Liddle 증후군을 확인하기 위해서는 이런 효소의 부족이 아니라는 것을 증명해야 한다. 먼저 코티코스테론과 코티졸 생성과정에 작용하는 11β OHase와 17α OHase의 부족은 11-deoxycorticosterone의 축적으로 인해 저칼륨혈증과 고혈압을 나타내지만 뚜렷한 남성화와 성기능부전이 특징적이며 혈중 코티졸의 감소가 있게 된다^{12, 13)}. 이 환자의 경우 남성화의 증거가 없었으며, 코티졸 농도도 정상적이었기 때문에 이 효소의 결핍을 생각하기는 어렵다. 또한 11β OHS dHase, 5β reductase가 결핍되었을 때는 11-deoxycortisol 및 그 대사물이 증가하면서 체내에서 mineralocorticoid 수용체에 작용을 하

계 됨으로써 임상적으로 'apparent mineralocorticoid excess syndrome'을 보이게 되며, 검사소견으로는 혈중 코티졸은 정상적으로 유지되나 혈중 레닌과 알도스테론이 감소하게 되고, 요중 코티졸, 코티졸 대사물과 11-deoxycortisol 대사물의 배설이 증가하게 된다¹⁴⁾. 이 환자의 경우 코티졸과 그 대사물의 요중 배설량이 모두 정상적이기 때문에 이들 효소의 결핍을 생각하기는 어렵다. 또한 'glucocorticoid remediable aldosteronism'의 경우에는 11 β OHase와 aldosterone synthetase 유전자 사이의 chimeric duplication에 의해 발생하며 18 hydroxy cortisol 및 18 oxo-cortisol 등 비정상적인 스테로이드 대사물이 mineralocorticoid 역할을 하게 되면서 고혈압과 저칼륨혈증을 나타내며, 젊은 나이에 심한 고혈압으로 발견되는 것이 특징이다¹⁵⁾. 검사소견으로는 혈중 레닌 활성도는 감소해 있으면서 ACTH의 작용을 받는 알도스테론은 정상 또는 증가해 있으며 요중 알도스테론 배설이 증가되어 있다. 이 환자의 경우 혈중 알도스테론 및 요중 배설량이 모두 감소해 있었기 때문에 glucocorticoid remediable aldosteronism으로 생각하기는 어렵다. 요약하면 이 환자는 코티졸 생성 및 배설이 정상적이고, 남성화의 증거가 없으며, 생식적으로 문제가 없는 점으로 보아 알도스테론 합성과정에 필요한 효소의 결핍은 없는 것으로 생각할 수 있다³⁾.

대부분의 환자들은 저칼륨혈증으로 인해 주로 근무력증 및 마비를 나타내게 되지만⁵⁾, 이 환자에 있어서는 이런 증상이 없었다. 다만 10여년 전부터 고혈압을 진단받고 치료하였으나 혈압조절이 잘 되지 않았었고, 2년 전에는 Torsades de pointes로 내원한 일이 있었다. 당시에 저칼륨혈증 이외에 마그네슘 및 다른 전해질 장애는 없었으며, 심장에 구조적, 기능적 이상이 없었던 것으로 보아 부정맥은 저칼륨혈증에 의해서 발생한 것으로 생각된다. 당시에는 이 질환에 대한 인식 부족으로 대증적 치료만 한 후 더 이상의 검사를 진행하지 않았었다.

이 질환의 치료로서는 저염분식이, amiloride나 triamterene 등 epithelial sodium channel(ENaC)을 억제하는 약이 우선 고려되고 있으며, spironolactone은 반응이 적은 것이 특징이다⁷⁾. 그 외에 고혈압에 의한 심혈관계 합병증의 예방이 중요하고 신부전으로 진행할 경우엔 신이식을 고려할 수 있다. 이 환자의 경우 amiloride투여로 혈압조절과 저칼륨혈증, 대사성 알칼

리증이 모두 개선되어 현재 계속 관찰 중에 있다. 또한 이 질환이 상염색체 우성 유전을 하기 때문에 생존하는 가족들에 대한 검사가 필요할 것으로 생각된다. 질환이 발현되는 경우 비교적 젊은 나이에 심한 고혈압이 발생하기 때문에 이로 인한 합병증이 빨리 나타나게 되고, 약물치료에 잘 반응하기 때문에 의심되는 가족은 적극적인 검사가 필요하다. 이 환자의 가족력상 고혈압에 의한 급사로 생각되는 사람이 많았고, 현재 진행되고 있는 가족들의 추적검사에서도 고혈압이 있는 지에 대한 더 세밀한 관찰이 필요하다 (Fig. 2).

저자들은 이 질환에 대한 인식 부족으로 대증적 치료만 하다가 2년 후에야 Liddle 증후군으로 진단된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

A Case of Liddle Syndrome Associated with Torsades de Pointes

Se Jung Yoon, M.D., Jae Ho Shin, M.D.
Tae Soo Kang, M.D., Hak Jin Hwang, M.D.
Hong Su Park, M.D., Shin Wook Kang, M.D.
Kyu Hun Choi, M.D., Sung-Kyu Ha, M.D.
Ho Yung Lee, M.D. and Dae Suk Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University
College of Medicine, Seoul, Korea

Liddle syndrome is a rare cause of hypokalemic hypertension and caused by renal tubular sodium channel defect resulting in excessive sodium absorption, potassium wasting and metabolic alkalosis. Clinically this syndrome resembles the primary aldosteronism, however, aldosterone and renin secretion are markedly suppressed due to chronic state of volume expansion. This syndrome is transmitted in an autosomal dominant pattern. We have experienced a case of Liddle syndrome, a 74 years old female accompanying severe hypokalemia, long-standing hypertension, metabolic alkalosis and suppressed aldosterone and renin level in serum and urine. She had a history of arrhythmia, torsades de pointes, of unknown cause. We believe that the arrhythmia resulted from severe hypokalemia secondary to this syndrome. Two of her siblings died suddenly, probably from cardio-, cerebrovascular accidents. Five her offspring needed to be evaluated for this syndrome due to its autosomal dominant inheritance.

Endocrinologically there was no clue for us to seek other diseases of enzyme deficiency needed in aldosterone synthesis. Once the diagnosis of Liddle syndrome was suspected, we treated her with amiloride 5mg/day for several days. Thereafter metabolic abnormalities including persistent hypertension, not responded to conventional parenteral potassium replacement and antihypertensive drugs, were reversed and normalized until now. We believe that in some of patients of secondary hypertension of unknown cause, Liddle syndrome should be ruled out, and that the incidence of this syndrome has been underestimated due to lack of suspicion.

Key Words : Hypokalemia, Liddle syndrome, Torsades de pointes

참 고 문 헌

- 1) Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS : A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Assoc Am Phys* 76:199-213, 1963
- 2) Merit FG, Kenneth A, Jack W : Liddle's Syndrome, An Underrecognized Entity : A Report of Four Cases, Including the First Report in Black Individuals. *Am J Kid Dis* 25:829-835, 1995
- 3) Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG : Liddle's syndrome revisited - A disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med* 330:178-181, 1994
- 4) Warnock DG : Liddle syndrome : An autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int* 53:18-24, 1998
- 5) 강정협, 이창후, 한성민, 김화영, 박해규,곽경근, 소순찬, 이덕기, 김종형, 신현민, 임용훈 : 사지 근무력증을 동반한 Liddle's syndrome 1예. *대한신장학회지* 17:124-127, 1998
- 6) Nakada T, Koike H, Akiya T, Katayama T, Kawamata T, Takaya K, Shigematsu H : Liddle's syndrome, an uncommon form of hyporeninemic hypoaldosteronism : Functional and histological studies. *J Urol* 137:636-640, 1987
- 7) Wang C, Chan TK, Yeung RTT, Coghlan JP, Scoggins BA, Stockigt JR : The effect of triamterene and sodium intake on renin, aldosterone and erythrocyte sodium transport in Liddle's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 52:1027-1032, 1981
- 8) Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Williams CN, Hansson JH, Schambulan M, Gill JR Jr, Ulick S, Milora RV, Findling JW, Canessa CM, Rossier BC, Lifton RP : Liddle's syndrome : Heritable human hypertension caused by mutations in the subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 79:1-20, 1994
- 9) Rossier BC, Cum Grano Salis : The Epithelial Sodium Channel and the Control of Blood Pressure. *J Am Soc Nephrol* 8:980-982, 1997
- 10) Bubien JK, Warnock DG : Amiloride-sensitive sodium channels in human B lymphocyte. *Am J Physiol* 265:C1175-C1183, 1993
- 11) Bravo EL : Primary aldosteronism. Issues in diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:271-283, 1994
- 12) White PC, Speiser PW : Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:325-339, 1994
- 13) Kater CE, Biglieri EG : Disorder of steroid 17 alpha-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:341-357, 1994
- 14) Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Nikkila H, Agarwal AK, White PC : Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 10:394-399, 1995
- 15) Dluhy RG, Lifton RP : Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:285-297, 1994