

## 전자현미경 검사상 특징적인 기저막 변화를 나타낸 Nail-Patella 증후군 1예

계명대학교 신장연구소, 계명대학교 의과대학 내과학교실, 정형외과학교실\*, 병리학교실†

한승엽 · 강민경 · 황은아 · 박성배 · 김현철 · 전시현\* · 강유나† · 박관규†

### 서 론

Nail-Patella 증후군은 조갑과 다발성 골의 이형성을 특징으로 하고 상염색체 우성 유전되는 비교적 드문 질환이다. 이 질환의 주요한 임상양상은 조갑의 이형성, 슬개골의 무형성 혹은 형성 부전, 주관절의 탈구 혹은 아탈구, 골반 방사선 검사 소견상 장골각 (iliac horn) 등이며<sup>1)</sup>, 일부 환자에서는 다양한 눈의 이상이나 혈관의 기형을 동반하기도 한다<sup>2)</sup>. 이 질환을 가진 환자의 30~40%에서 비신증후성 단백뇨의 소견을 보이며 8%에서는 신부전으로 진행한다고 알려져 있다<sup>3, 4)</sup>. 신조직의 특징적인 소견은 전자현미경 검사상 사구체 기저막의 electron lucent area와 교원질양 섬유의 침착이다<sup>5)</sup>.

Nail-Patella 증후군은 국내에서는 정형외과와 피부과 분야에서 보행장애와 관절의 운동장애나 조갑 이형성으로 보고된 증례가 수례 있었으나<sup>6~8)</sup> 이 질환에서 신생검 소견을 보고한 경우는 구 등<sup>9)</sup> 이 소아에서 보고한 1예에 불과하다. 저자들은 Nail-Patella 증후군의 특징적인 임상 양상과 함께 단백뇨를 동반한 성인 환자에서 신생검을 실시하여 이 질환의 특징적인 병리 소견인 두꺼워진 기저막 내에 전자 저밀도 부위 (electron lucent area), 소위 "moth-eaten" 모양과 교원질양 섬유의 침착을 관찰하였기에 보고하는 바이다.

### 증례

환자: 김○주, 31세, 남자

주소: 지속적 단백뇨

현병력: 소아기부터 손톱이 잘 자라지 않았고, 양쪽 주관절의 운동 제한과 굽곡 구축이 있었으며 내원 6년 전 직장 신체검사상 단백뇨가 관찰되었고 이후 요검사상 단백뇨가 지속되어 본원으로 내원함.

가족력: 환자의 부모와 형제 중 선천성 기형이나 신질환의 병력은 없음.

진찰 소견: 이학적 소견상 혈압은 140/90 mmHg 으로 경도의 고혈압이 있었고 빈혈이나 홍채의 색소 침착은 없었다. 양측 모든 수지의 조갑 이형성이 있었으며, 제1, 2 수지에서 더욱 저명하였다. 각각의 조갑은 요측부 절반 정도가 위축되어 있었다 (Fig. 1). 족지의 조갑 변화는 없었다. 양측 주관절은 20도의 굽곡 경축이 있었다. 비정상적으로 작은 슬개골이 관찰되었다. 슬관절이나 고관절 구축증은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 16.4 g/dL,



Fig. 1. Nail dysplasia, with the thumb and ulnar sides of nail more severely affected.

\* 본 증례는 2002년 제22차 대한신장학회에서 발표되었음.

책임저자: 김현철 대구광역시 중구 동산동 194번지

계명의대 동산의료원 신장내과

Tel : 053)250-7355, Fax : 053)254-8168

E-mail : k780121@dsmc.or.kr

해마토크리트 47%, 백혈구  $9,250/\text{mm}^3$ , 혈소판은  $266,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈액화학검사에서 BUN 14 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.9 mg/dL, 혈청 알부민 3.7 g/dL, 총콜레스테롤은 185 mg/dL이었다. 일반 소변검사상 알부민이 300 mg 검출되었으나 혈뇨는 없었다. 1일 요단백 배설량은 1.6 g이었다.

**방사선검사 소견 :** 단순 활영상 양측 슬개골의 형성부전 (Fig. 2), 양측 주관절에서 상완골 외과와 요골두의 저형성 및 요골두의 아탈구가 관찰되었다. 장골

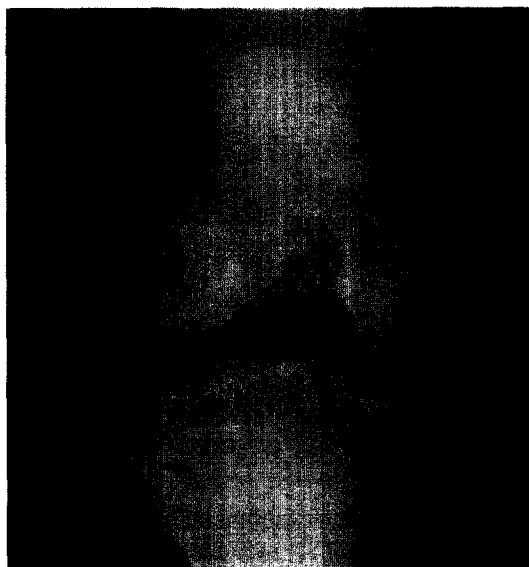


Fig. 2. Plain radiograph of knee showing hypoplastic patella.



Fig. 3. Plain radiograph of pelvis showing bilateral posterior iliac horns.

의 배부에서 후방으로 돌출된 장골각이 관찰되었다 (Fig. 3). 복부 초음파 검사에서 양측 신장의 크기는 각각 10.0 cm, 9.5 cm이었고 이상 소견은 없었다.

#### 신생검 소견 :

**광학현미경 소견 :** 총 26개의 사구체가 관찰되었고 이중 2개에서 전 사구체 경화증을 보였으나 다른 사구체는 비특이적으로 기저막이 다소 두꺼워진 소견이외는 특이한 소견이 없었다 (Fig. 4).

**면역형광현미경 소견 :** 사구체 기저막을 따라 IgG 와 kappa가 미만성으로 침착되어 있었다 (Fig. 5).

**전자현미경 소견 :** 메산지움의 증식이 관찰되었고 사구체 기저막이 불규칙하게 두꺼워져 있었으며 두꺼워진 기저막 내에는 군데군데 전자 저밀도 부위와 교원질양 섬유의 침착이 관찰되었다 (Fig. 6).



Fig. 4. Light microscopy findings are nonspecific (H & E,  $\times 400$ ).



Fig. 5. Immunofluorescence microscopy showing immunoreactivities for IgG and kappa in the glomerular basement membrane ( $\times 400$ ).



**Fig. 6.** Electron micrograph showing irregular thickening of glomerular basement membrane that contains irregular lucencies, imparting a "moth-eaten" appearance and collagen fibrils within the rarefied segments (Uranyl acetate & lead nitrate, original magnification  $\times 50,000$ ).

## 고 칠

Nail-patella 증후군은 1897년 Little<sup>10</sup>에 의해 처음 보고되었다. 1933년에 Turner<sup>11</sup>는 이 질환에서 돌출된 상전장골능 (anterior superior iliac crest)을 보고하였으며 Fong<sup>12</sup>이 이를 장골각이라고 명명하였다. 1984년 Mino 등<sup>13</sup>은 조갑, 주관절, 슬관절의 이상 및 장골각을 이 질환의 4주징으로 기술하였다.

이 질환은 상염색체 우성유전 질환으로 유전자는 9q34.1에 위치한다고 알려졌다<sup>13, 14</sup>. 최근 Dreyer 등<sup>15</sup>은 이 질환이 LMX1B 유전자의 돌연변이에 의해 발현됨을 보고하였다. 조갑 이형성증이 가장 흔한 변형으로 수지와 죽지를 모두 침범할 수 있으나 보통은 요측부 수지에서 심한 변형을 보인다. 슬관절의 이상은 대퇴골의 발육 부전이나 슬개골의 무형성 혹은 저형성으로 나타난다. 주관절의 이형성은 상완골 외파와 요골두의 형성 부전, 요골두의 후방 탈구로 나타나며, 대부분에서 굴곡구축과 운동 제한이 동반된다. 장골각은 이 질환의 진단적 가치가 있다고 알려져 있다. 이 외에도 환자의 절반 정도에서 홍채 변연부에 파색소침착을 보이는 Laster씨 홍채가 관찰된다<sup>2</sup>. 본 증례의 환자는 조갑의 이형성증이 저명하였으며 양측 수지 모두를 침범하였고 특히 제 1, 2 수지의 요측부에서

이형성이 심하게 나타났다. 슬개골의 저형성이 관찰되었으나 슬관절의 탈구나 보행장애는 없었고 주관절은 상완골 외파와 요골두의 저형성, 요골두의 아탈구 소견과 함께 20도의 굴곡 경축을 보였다. 방사선 검사상 장골각이 확인되었으나 이로 인한 증상은 없었다.

Nail-patella 증후군에서 신장의 침범은 1950년 Hawkins와 Smith<sup>16</sup>에 의해 처음으로 보고되었으며 신장 침범의 가장 흔한 임상 소견은 단백뇨이며 이 질환을 가진 환자의 30~40%에서 비신증후성 단백뇨의 소견을 보인다<sup>3, 4</sup>. 신부전으로 진행하는 경우는 8% 정도로 보고되었다<sup>3</sup>. 신생검 소견은 광학현미경 검사상 메산지움의 미만성 증식과 기저막의 특징적인 소견을 관찰할 수 있는데 기저막이 불규칙하게 두꺼워져 있으며 기저막 결손으로 인한 전자 저밀도 부위와 교원질양 섬유의 침착을 관찰할 수 있다. 특히 기저막 결손으로 인한 소위 "moth-eaten" 모양은 이 질환의 질병 특유 (pathognomonic) 소견으로 진단적 가치가 매우 높다. Nail-patella 증후군의 사구체 기저막 변화에 대하여 Alan 등<sup>2</sup>은 교원질양의 전구물질이 기저막 내에 침착되고 이중 일부분이 성숙한 교원질 섬유가 되어 자가항원으로 작용한다고 추정하였으며 Croock 등<sup>17</sup>도 본 질환과 혈관염이 동반된 예를 보고하면서 사구체 기저막의 변화는 콜라겐 이상에 기인한다고 주장하였다. 한편 Cutis 등<sup>18</sup>은 본 질환에서 Goodpasture씨 증후군이 동반된 예를 보고하면서 사구체 기저막의 변화가 항사구체 기저막 항체의 발생을 유발한다고 추정하였다. Sutcliffe 등<sup>19</sup>은 본 질환 환자에서 Goodpasture씨 항원 결정인자인 MCA-P1과 결합하지 않는 사구체 기저막의 비정상적인 항원이 존재함을 보고하였다.

국내에서 구 등<sup>9</sup>은 소변검사상 이상이 없는 nail-patella 증후군 환아에서 신조직 검사를 시행하여 면역형광현미경 검사상 사구체 간질에 IgM의 침착과 전자현미경 검사상 메산지움의 증식, 불규칙하게 두꺼워진 사구체 기저막과 부분적인 전자저밀도 부위, 교원질양 섬유를 관찰하였다. 본 증례의 환자는 성인으로 신기능은 정상이었으며 비신증후 범위의 단백뇨를 보였고 광학현미경상 특이한 소견이 없었으나 전자현

미경 검사상 메산지움의 경한 증식, 사구체 기저막이 불규칙하게 두꺼워져 있었으며 두꺼워진 기저막 내에는 부분적인 전자저밀도 부위로 인한 특징적인 "moth-eaten" 모양과 교원질양 섬유의 침착이 관찰되었다.

Nail-patella 증후군에서 신장 침범을 보이는 대부분의 환자들은 단지 무중상적 단백뇨가 지속되는 비교적 양성의 경과를 취하지만 일부의 환자에서는 신부전으로 진행된다. 아직 효과적인 치료법은 알려져 있지 않다. 만성 신부전으로 진행될 경우 신이식은 효과적이며,<sup>4)</sup> 아직 신이식 후 재발이나 항사구체기저막 항체 질환들이 발생된 보고는 없다.

## 결 론

저자들은 Nail-Patella 증후군의 특징적인 임상 양상과 함께 단백뇨를 동반한 환자에서 신생검의 전자현미경 검사상 특징적인 기저막 변화를 관찰하였기에 보고하는 바이다.

### = Abstract =

### A Case of Nail-Patella Syndrome Who Presented with Characteristic Electron Microscopic Findings

Seung Yeup Han, M.D., Min Kyoung Kang, M.D.  
Eun Ah Whang, M.D., Sung Bae Park, M.D.  
Hyun Chul Kim, M.D., Si Hyun Jeon, M.D.\*  
Yu Na Kang, M.D.† and Kwan Kyu Park, M.D.†

Dongsan Kidney Institute,  
Departments of Internal Medicine,  
Orthopedic Surgery\* and Pathology†,  
Keimyung University School of Medicine,  
Daegu, Korea

Nail-patella syndrome is a relatively rare autosomal dominant disorder characterized by dysplastic nail, hypoplastic or absent patella, and dislocation of radial head and iliac horns. In addition, renal abnormalities have been reported. The usual clinical signs of the renal involvement are asymptomatic proteinuria, microscopic hematuria, and in some cases progression to end stage renal disease. We present the case of adult with nail-patella syndrome, who developed proteinuria. Electron microscopy revealed irregular thickening of the glomerular basement membrane with areas of rarefaction, giving rise to a

pathognomonic "moth-eaten" appearance. (Korean J Nephrol 2002;21(5):837-841)

**Key Words:** Nail-patella syndrome, Proteinuria, Moth-eaten appearance

## 참 고 문 헌

- 1) Mino RA, Mino VH, Livingstone RG: Osseous dysplasia and dystrophy of the nails. Review of the literature and report of a case. *Am J Roentgenol* **60**:633-641, 1948
- 2) Alan DC, Bashar MK, James MP: Vasculitis and renal disease in nail patella syndrome: Case report and literature review. *Ann Rheumat Dis* **46**: 562-565, 1987
- 3) Morita T, Laughlin LO, Kawano K, Kimmelstiel P, Suzuki Y, Churg J: Nail-patella syndrome. Light and electron microscopic studies of the kidney. *Arch Intern Med* **131**:271-277, 1973
- 4) Bennett WM, Musgrave JE, Campbell IRA, Elliot D, Cox R, Brooks RE, Lovrien EW, Beals RK, Porter GA: The nephropathy of the nail-patella syndrome. *Am J Med* **54**:304-318, 1973
- 5) Browning MC, Weidner N, Lorentz Jr WB: Renal histopathology of the nail-patella syndrome in a two-year-old boy. *Clinical Nephrology* **29**: 210-213, 1988
- 6) 전수일, 김수찬, 고창조, 이성락: Nail-patella syndrome. *대한피부과학회지* **18**:149-152, 1980
- 7) 이광진, 이준규, 안상로, 임상덕: 유전성 조갑골 이형성증. *대한정형외과학회지* **27**:848-851, 1992
- 8) 김종구, 윤태영, 장승호: 조갑-슬개골-주관절 증후군 1예. *대한피부과학회지* **4**:440-444, 1996
- 9) 구본상, 김상정, 김병길, 최인준, 오기근, 박희완: Nail-patella 증후군 2예. *대한신장학회지* **12**:459-463, 1993
- 10) Little EM: Congenital absence or delayed development of the patella. *Lancet* **2**:781-784, 1897
- 11) Turner JW: An hereditary arthrodysplasia associated with hereditary dystrophy of the nails. *JAMA* **100**:882-884, 1933
- 12) Fong EE: 'Iliac horns' (symmetrical bilateral central posterior iliac processes): a case report. *Radiology* **47**:517-518, 1946
- 13) Renwick JH, Lawler SD: Genetic linkage between the ABO and nail-patella loci. *Ann Hum Genet* **19**:312-331, 1955
- 14) Schleutermann DA, Bias BW, Murdoch JL, McKusick VA: Linkage of the loci for the nail-patella syndrome and adenylate kinase. *Am J Hum Genet* **21**:606-630, 1969

- 15) Dreyer SD, Zhou G, Baldini A, Winterpacht A, Zabel B, Cole W, Johnson RL, Lee B : Mutations in LMX1B cause abnormal skeletal patterning and renal dysplasia in nail-patella syndrome. *Nat Genet* 19:47-50, 1998
- 16) Hawkins CF, Smith OE : Renal dysplasia in a family with multiple hereditary abnormalities including iliac horns. *Lancet* 1:803-804, 1950
- 17) Croock AD, Bashar KM, Powers JM : Vasculitis and renal diseases in nail-patella syndrome : case report and literature review. *Ann Rheum Dis* 46:562-565, 1987
- 18) Cutis JJ, Bhathena D, Leach RP, Galla JH, Lucas BA, Luke RG : Goodpasture's syndrome in a patient with the nail-patella syndrome. *Am J Med* 61:401-406, 1976
- 19) Sutcliffe NP, Cashman SJ, Bavage CO, Fox JG, Boulton-Jones JM : Variability of the antigenicity of the glomerular basement membrane in nail-patella syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 4: 262-265, 1989