

Alport 증후군

— 증례보고 —

계명대학교 의과대학 이비인후과, 내과,* 안과** 및 병리학교실***

김종훈 · 김현철* · 김상진** · 박관규***

=Abstract=

Alport's Syndrome

— A Case Report —

Jong Hoon Kim, M.D., Hyun Chul Kim, M.D.,*

Sang Jin Kim, M.D.,** Kwan Kyu Park, M.D.***

Departments of Otolaryngology, Internal Medicine*, Ophthalmology** and Pathology***,

Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Diseases of the kidney have been associated with hearing loss. It is considered that the disorders of fluid and electrolyte metabolism resulting from the renal disease are the cause of the hearing loss.

In 1927, Alport described a syndrome of chronic nephritis, hematuria, and progressive renal failure characterized by nephritis accompanied by sensorineural hearing loss and various disorders of the eye. Males are affected more frequently and more severely than females and in males the disease is more likely to progress to renal failure and deafness. The pathogenesis of the inner ear hearing loss is not completely understood.

The authors recently experienced a case of Alport's syndrome in 20 year old male patient with slowly progressive symmetrical sensorineural hearing loss, hematuria, proteinuria, anterior lenticonus and anterior polar cataract, and report this case with review of the literature.

KEY WORDS : Alport's syndrome · Hematuria · Hearing loss · Ocular abnormalities.

서 론

Alport 증후군은 감각신경성 난청과 다양한 안합병증을 동반하는 가족성 유전성 신장질환으로, 대부분의 경우 주된 임상 증상은 5~20세 사이에, 신부전은 20~50세 사이에 나타난다고 한다. 여자

심사통과일 : 1992년 11월 9일

에서 보다 남자에서 호발하고 신장질환의 병변정도가 심하게 진행되어 종말에는 신부전과 고도의 감각신경성 난청을 유발한다²²⁾³¹⁾.

저자들은 난청을 주소로 내원한 20세 남자에서 임상증상, 병력, 및 제반 검사 결과 Alport 증후군으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 김○철, 20세, 남자.

초진 : 1992년 3월 9일.

주소 : 점진적으로 진행하는 양측성 청력장애.
가족력 : 아버지는 현재 건강하게 생존해 있으나 어머니는 40세에 원인미상의 질환으로 사망하였다.
환자를 제외한 5형제 모두 청력장애나 신장질환을 의심할만한 특이한 임상 증상은 없었다(Fig. 1).

과거력 및 현병력 : 평소 고혈압이나 중이염 등 특별한 병력없이 지내던 20세 환자로서 내원 10년전부터 양측귀의 청력장애가 서서히 느껴지기 시작하였으나 별 다른 검사나 처치없이 지내다가 내원 7년전 안면 및 사지부종없이 전신 쇄약감으로 상주 모병원을 방문하여 처음으로 신질환이 있음을 알았다. 그후 심한 운동이나 노동후에 간헐적인 육안적 혈뇨가 있었으나 특별한 처치는 받지 않았다. 내원 2년전 우안의 시력장애를 주소로 부산 모의원에서 백내장 초기라는 진단을 받고 그냥 지냈으나 일년전부터 점차로 시력저하가 심해지는 것을 느꼈다고 하였다. 내원 1개월전부터 양측귀의 청력장애가 더욱 심하여 본 이비인후과를 방문하게 되었고, 4월 3일 본원 내과에 입원하여 신기능 및 신생검 등 제반검사를 받게 되었다.

전신 및 국소소견 : 내원당시 체중 68kg, 신장 172cm로 전신발육 및 영양상태는 양호하였고, 혈압 120/80mmHg, 체온 36.5°C, 맥박 70회/분, 호흡수 20회/분이었다. 안면이나 하지에 부종은 없었으며 양측 고막소견은 정상이었다. 비강, 인후두부, 공막 및 결막은 정상이었고 심장, 폐에서는 이상음은 없었으며 복수나 복부종물도 없었다.

청력검사 : 청력검사는 GSI 10 청력계기로 시행하였으며, 순음청력검사상 고음장애형의 청력상을 보였고 회화음역의 기도 및 골도의 평균청력역치는

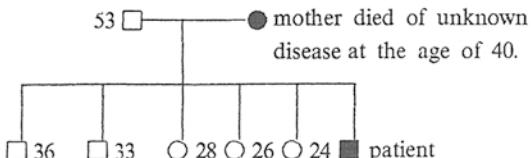


Fig. 1. Pedigree.

우측 57/52dB, 좌측 55/50dB였으며, 어음청취역치 검사 및 어음명료도검사에서 양측 공히 각각 55dB, 80%였다. 양측의 SISI test는 100%(1,4KHz), Bekesy 청력검사는 II형, threshold tone decay test는 odB(1, 4KHz)였다. 임피던스 청력검사(GSI 1723 Middle Ear Analyzer)에서 양측은 A형 고실도를 보였다.

혈액 및 뇨검사 : 내과에 입원당시 말초혈액검사상 혈색소는 10.6g, Hct 32.1Vol%, 백혈구 7,900/mm³였고, 뇨검사상 뇨비중 1,020, 뇨단백++, 고배율 혈미경하 적혈구 다수, 백혈구 4개가 관찰되었다. 1일 뇨단백 배설량은 5.8g였고, creatinine 청정율은 21ml/min였다. 생화학검사에서는 BUN 20 mg/dl, 혈청 creatinine 2.2mg/dl, 혈청총단백량 5.4g (알부민 2.6g)/dl, 혈청 cholesterol 305mg/dl, 혈청 Na 138mEq/L, 혈청 K 4.6mEq/L, 혈청칼슘 9.4 mg/dl, 혈청 인산 4.9mg/dl, SGOT 22U, SGPT 17U, Alk phosphatase 92U/L였다. C3 67mg/dl, C4 36.7 mg/dl였고, HBsAg 및 rheumatoid factor, antinuclear Ab 모두 음성이었다.

신생검 :

A) 광학현미경적 소견 : 광학현미경적 검색은 파라핀 포매한 조직을 2~3μm로 연속 절편하여 hematoxyline-eosin(H & E), periodic acid schiff(PAS), Masson-Trichrome, methenamine silver 염색을 시행하여 관찰하였으며 전체 12개의 사구체중 2개에서 global sclerosis가 있었고 나머지 10개의 사구체는 특이한 변화를 관찰하기 어려웠다. 간질은 부분적으로 포말성 조직구의 침윤이 있고 실질 및 사구체의 주위의 섬유화와 함께 경한 염증성 변화가 관찰되었다(Fig. 2).

B) 전자현미경적 소견 : 4°C에 보존된 조직을 2.5 % glutaraldehyde 용액(0.1M phosphate buffer, pH 7.4)으로 1~4°C에서 2시간 후고정을 한 뒤 같은 buffer용액으로 세척하여 계열 ethanol로 탈수하고 propylene oxide로 치환한 후 Luft방법에 의한 epon혼합물로 포매하였다. 포매된 조직을 1μm 두께로 박절한 후 toluidine blue 염색을 실시하여 관찰부위를 선택한 다음, Sorvall MT-5000형 ultramicrotome에 Dupont 다이아몬드 칼을 부착하여 회백색(40~60nm)의 간섭색을 나타내는 초박절편을 얻어 grid에 부착시킨 뒤 uranyl acetate와 lead citrate로 이중전자염색을 실시하여 Hitachi H-600형 투과전

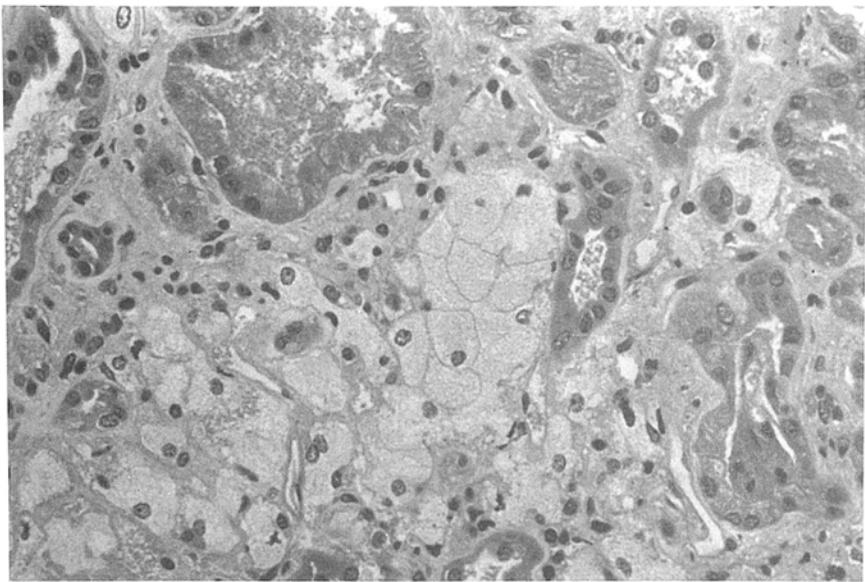


Fig. 2. Collections of foamy cells are seen in the interstitium. H & E stain, $\times 200$.

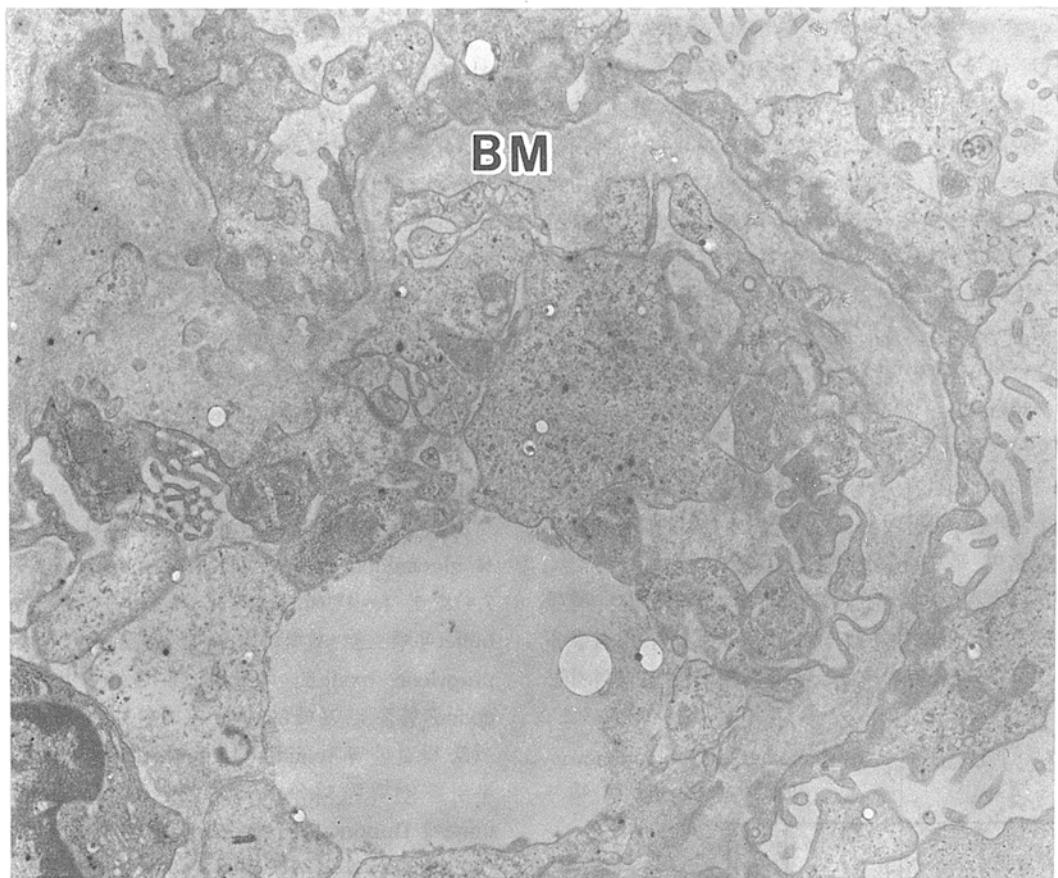


Fig. 3. The glomerular basement membrane(BM) is thickened and the lamina densa lamellated with an irregular external contour. Transmission electron micrograph, $\times 3,600$.



Fig. 4. Anterior lenticonus, conical protrusion of the anterior lens surface into anterior chamber, with anterior polar lens opacity(Arrow) in the right eye.

자현미경으로 관찰하였다. 기저막이 불규칙한 모양을 보이면서 부분적으로 두꺼워지거나 일부가 분열되어 있는것이 관찰되었다(Fig. 3).

안소견 : 초진시 자각적 나안시력은 우안 1.4, 좌안 1.5 이었으며 세극등 검사상 양안에서 수정체의 전극부가 원추 모양으로 전방으로 돌출되어 전원추 수정체(anterior lenticonus)의 소견을 보였고, 우안에는 전극 백내장(anterior polar cataract)이 동반된 소견도 보였다(Fig. 4). 굴절 검사에서 양안 +sph 1.50DC+cyl 1.00D A×90°의 굴절 이상이 있었으나 전원추 수정체(양안)와 전극 백내장(우안)으로 더 이상의 시력 교정은 불가능하였다.

입상경과 : 환자는 현재 저염식이, dipyridamole 225mg을 복용하면서 통원 가료중이며 현재 신기능은 BUN 20mg/dl, 혈청 creatinine 2.2mg/dl정도로 유지되고 있다.

고 쟤

신장질환으로 인한 체액과 전해질대사장애로 청력장애를 동반할 수 있다는 것은 잘 알려진 사실이며 지금까지 알려진 난청을 동반하는 신장질환의 여러 증후군들 중에서 Alport 증후군은 갑각신경성 난청을 동반하는 신장질환의 가장 대표적인 질환으로 동시에 다양한 안구합병증을 동반한다²²⁾²⁵⁾³¹⁾³⁴⁾³⁵⁾.

역사적으로 살펴보면 Dickinson(1875)⁷⁾이 3세대에 걸친 가족성 신장병을 최초로 보고하였으나

청력장애에 대한 언급은 없었다. 그러나 Guthrie (1902)¹⁵⁾는 혈뇨가 있었던 일가족을 연구하였는데 수년동안 혈뇨가 지속되나 신염이라고 할 정도는 아니어서 hereditary and familial hematuria라고 발표하였고 이 가족을 Hurst(1923)¹⁷⁾가 추후 관찰한 결과 과립성 원주가 보이고 고혈압과 부종이 나타나며 요독증으로 사망한 예도 있어 hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis라고 발표하였다. Alport(1927)²⁾에 의해서 재차 이들 가족 3대를 계속 추적 관찰한 결과 최종적으로 hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis의 환자에서 갑각신경성 난청이 동반된다는 사실이 알려지게 되었으며 이것은 새로운 질병이라고 보고되었다. 그후 Sohar(1956)³⁶⁾에 의해서 이질환에서 안구장애도 동반될 수 있음이 관찰되었고 이외에 고 prolin혈증, 대뇌기능의 이상, 혈소판 이상, 다발성 신경증 등도 보고 되었으며 갑상선 호르몬 항체도 발견되었다.

본질환은 전체 유전성 난청의 약 1%를 차지하고 그 유전방식에 대해서는 논란이 많았으나 최근 많이 규명 되고 있다²²⁾. 1970년대초부터 이 질환은 상염색체 우성으로 유전되나 침투정도는 다양하고 불완전한 것으로 생각되어 왔으나, 1980년대에 들어서 Alport 증후군은 3가지 유전방식이 있으며 이 가운데 70~80%는 반성(X-linked) 우성유전하며 그 다음이 상염색체 우성유전이고 드물게 상염색체 열성유전이 있음이 알려지게 되었고, 또한 최근에 반성유전하는 유전자가 X-염색체 장완의 중간부위에 존재함이 확인되었다²⁵⁾³¹⁾³⁴⁾.

Alport증후군의 병인에 대한 획기적 진보는 Kefalides²⁰⁾에 의해 Goodpasture항원이 정상 사구체 기저막의 주된 구성성분의 하나인 4형 교원질 분자의 비교원질 부위인 NCI영역에 위치하고 있다는 사실이 알려지고, Goodpasture증후군 환자의 혈청에서 얻은 항사구체 기저막 항체가 Alport증후군 질환을 가진 환자의 사구체 기저막과 반응하지 않는다는 사실이 Olson 등²⁹⁾과 McCoy 등²³⁾에 의해 알려짐으로서 이루어졌다. 최근 Kleppel 등²¹⁾은 Alport증후군환자에서는 정상 사구체 기저막의 주된 구성성분인 4형 교원질분자중 α3와 α4 고리가 결손되어 있으며 이것이 사구체 기저막의 특징적인 분열을 일으킨다고 하였다.

Alport증후군의 병리학적 소견은 초기에는 사구체와 세뇨관에 광학현미경적으로 어떤 의미있는 소견도 보이지 아니하나 병변이 진행될수록 사구체경화와 간질의 섬유화 및 세뇨관의 위축 소견을 보이며 가끔 간질내에 포말성 조직구의 침윤이 관찰될수도 있다. 면역형광상에는 어떠한 이상소견도 보이지 않으나 전자현미경적으로는 특징적으로 기저막의 불규칙적인 배열과 함께 부분적으로 두꺼워지거나 분열되는 소견이 관찰되며 이러한 기저막의 변화들은 세뇨관의 기저막에서 나타난다고 한다⁵⁾³³⁾. 본증례에서도 광학현미경 검사에서 간질은 부분적으로 포말성 조직구의 침윤, 실질 및 사구체 주위에는 섬유화 소견을, 투과전자현미경 검사에서는 세뇨관 기저막의 불규칙한 모양과 부분적으로 두꺼워지거나 분열된 소견을 관찰할 수 있었다.

임상증상은 평균 6세정도의 소아기에서 나타나며 혈뇨가 가장흔한 증상이다¹²⁾¹⁴⁾¹⁹⁾. Gubler 등¹⁴⁾의 보고에 의하면 58례의 환자에서 청력장애가 초발증상이었던 것은 남자소년 한명이었다고 한다. 초기에는 간헐적인 현미경적 혈뇨가 나타나지만 육안적 혈뇨도 빈번하게 나타난다. 첫 증상은 소변검사상 우연히 발견되는 현미경적 혈뇨로서 모든 환자에서 임상경과중 어느 때라도 나타나며 대개 지속적으로 존재한다. 반복적인 육안적 혈뇨는 1/2 정도에서 나타나며 흔히 상기도 감염후나 심한 운동후 나타난다¹⁴⁾. 혈뇨가 없을 경우 Alport증후군의 진단을 내리기는 힘들지만 단백뇨는 항상 존재하지는 않는다¹⁴⁾. 단백뇨는 질병의 초기에는 잘 나타나지 않으며 대개 혈뇨가 발현된후 수년내에 나타나는데 그 정도는 다양하며 신증후군으로 발현되는 경우도 있다. 신증후군은 약 30%의 환자에서 발생하는데 14에서 20세사이에 호발한다¹²⁾. 여자에서는 단백뇨가 없거나 간헐적으로 나타나기도 한다. 단백뇨가 지속되고 뇨단백배설량의 증가는 질환의 진행을 의미하여 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다¹²⁾¹⁴⁾. 질병의 초기에는 신기능은 정상이지만 신장애가 점차 진행되어 고혈압과 질소혈증을 유발시키며 20~30 세이내에 신부전에 이르게 된다¹²⁾¹⁴⁾. 경도의 청력장애는 통상 신장질환이 진단되기전에 나타나지만 대개 10세경에 환자 자신도 청력장애를 지각하기 시작하며 20세 이후부터는

사회생활에 곤란을 느낄 정도로 진행하여 양측성의 심한 감각신경성 난청에 이르게 되며 이증상 역시 남자에서 더 심하여 약 50%에서는 고음장애형의 감각신경성 난청을 유발한다²²⁾²⁵⁾³¹⁾³⁴⁾³⁵⁾. Miller 등²⁶⁾의 보고에 의하면 Alport증후군에서는 SISI test 양성, Bekesy 청력검사 II형, tone decay test는 정상으로 미로성 난청을 보이며, 온도안진검사에서도 vestibular recruitment를 보인다고 한다. 본증례에서는 10세때 양측귀의 청력장애가 인지되었고, 13세때 간헐적인 육안적 혈뇨가 처음 있었으며 18세때부터 시력장애가 있었다. 본원 입원시 검사한 신기능도 BUN 20mg/dl, 혈청 creatinine 2.2mg/dl, creatinine청정율 21ml/min로 이미 경한 만성신부전으로 진행되어 있었다. 전 등¹⁾이 보고한 증례는 30세경에 시력장애, 33세경부터 청력장애가 있었으며 37세에 단백뇨와 혈뇨가 있었는 37세 남자로서 통상적인 경우보다 늦게 증상이 나타났다.

미로성 감각신경성 난청이 내이의 일차성변성에 의한것인지 사구체신염 등과 같은 신장질환에 의한 이차성병변으로 인한 것인지는 아직까지 분명하게 밝혀지지않았고 측두골병리조직학적 연구에서도 와우기는 정상소견에서부터 심한 변성까지 다양하여 일관성 있는 병리학적 소견은 없지만, 나선신경절 소실, 나선인대 위축, 모세포 소실을 보이며, 드물게는 내림프 수종, 혈관조와 나선인대에 호염기성 물질의 침착, 팽대부릉과 반규관의 신경상피의 파괴 등의 소견이 보고되어 있다³⁾²²⁾²⁵⁾³¹⁾³⁴⁾.

Alport 증후군에서 안합병증은 약 10%에서 발생하고 결막, 각막, 수정체, 망막 그리고 시신경 유두 등에 나타날 수 있으며 이 증에서 가장 특징적인 안합병증은 수정체 질환으로 전원추 수정체와 전극 백내장이다¹¹⁾. 전원추 수정체의 병리조직학적 소견은 수정체 전낭이 얇아져 있고, 상피세포가 감소되어 있으며, 수정체의 전면 중앙부가 앞쪽으로 원추 모양으로 돌출된 소견을 보이는데 수정체 상피 세포의 기저막인 수정체 전낭이 얇아진 소견은 신사구체에 합병되는 기저막의 병변과 유사한 것으로 기저막 합성의 이상이 Alport 증후군의 원인으로 생각되어질 수 있다³⁷⁾. 안저 검사에서 중심과 주위에 백색의 막막내 반점(intraretinal dot)이 있는 소견을 양안에서 볼 수 있는데 이러한 안저 소견이 있는 경우는 정상 안저 소견을 보이는 경우

보다 일찍 신부전증이 나타난다고 하였다³²⁾. 본증례에서는 양안에서 전원추 수정체의 소견이 있었고 우안에는 전원추 수정체와 함께 전극 백내장이 동반된 소견을 보였으나 중심와 주위의 안저에 특별한 이상 소견을 보이지 않았다.

Alport증후군의 진단은 광의의 범위보다 협의의 범위내에서 진단하려는 의견이 제시되고 있다. Flinger 등⁹⁾은 Alport증후군의 진단기준을 첫째 혈뇨나 신부전의 가족력, 둘째 신생검상 특징적인 전자현미경적 소견, 세째 고음에 대한 진행성의 감각신경성 난청, 네째 특징적인 눈의 이상 중 최소한 3 가지 이상을 가진 환자에게 이 진단을 국한 시킬 것을 제안하였다. 그러나 어린이의 경우 청력장애와 눈의 증상이 나타나기까지는 오랜 시일이 요하므로 이를 어머니에 대한 청각적 그리고 안과적 검사의 필요성을 강조하였다. 본증례의 경우 혈뇨나 신부전의 가족력은 없었으나 전자현미경상 기저막의 분열이 있었고, 감각신경성 난청과 lenticonus가 저명하게 있어 Alport증후군의 진단에는 큰 무리가 없었다.

치료방법은 특이한 것은 없으며 신부전이 있거나 만성 신부전에 따른 이차적 증상에 대한 보존적 방법으로, 신부전시에는 투석요법이나 신장이식으로 생명을 연장할 수 있다. Alport증후군 환자의 신장이식에 있어 특이한 사실은 이식후 새로운(de novo)항사구체 기저막항체 질환의 발생으로서 Miliner 등²⁷⁾은 신이식후 4~22개월후 항사구체 기저막항체에 의한 심한 crescentic glomerulonephritis를 특징으로 하는 급속진행성 신부전이 발생됨을 보고한 바 있다. 그러나 최근 Bobrie 등⁶⁾은 신이식을 받은 50례의 Alport증후군 환자 가운데 단 1례에서 신이식 8개월후 항사구체 기저막 항체가 검출되었으며 신생검상 사구체 기저막을 따라 IgG의 선상 침착이 있었으나 활동성 증식성 사구체신염은 없었다고 보고하였다. Berardinelli 등⁴⁾은 Alport증후군으로 신이식을 받은 12명의 평균 56개월의 추적기간동안 이식후 de novo 사구체신염의 발생은 한례도 없었고 5년후 이식신 생존율도 84%로 높았으며 다른 원인에 의한 신질환과 아무런 차이가 없다고 하였다. McDonald 등²⁴⁾, Mitschke 등²⁸⁾은 신장이식 환자에서 청력이 회복된 예를 보고하였으나, Gleeson¹⁰⁾과 Jordan 등¹⁸⁾은 그러한 소견은

발견할 수 없었다는 상반된 보고를 하였다.

예후에 관련되는 인자로는 성별, 눈의 병변정도, 단백뇨의 정도, 청각장애의 정도 등이 있다¹²⁾¹⁹⁾. 이질환은 남자에서 더 어린 나이에 발현하며 그 정도도 심해 대개 20~30세에 신부전에 빠지며¹²⁾¹⁴⁾ 19) 40세이내에 사망하게 되지만 여자의 경우 침범 정도가 약해 정상 수명을 유지하는 예가 많다³⁰⁾. Hasstedt 등¹⁶⁾에 의하면 남자의 경우 49%, 여자의 경우 8%에서 말기신부전으로 진행되었다고 하였다. 전원추 수정체가 나타나거나 청력장애가 심할수록, 단백뇨가 증가할수록 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다⁸⁾¹²⁾¹⁴⁾. Grunfeld 등¹³⁾은 36명의 여자 환자만을 관찰하여 소년기에 육안적 혈뇨, 신증후군, 미만성의 사구체 기저막 비후를 보인 경우 예후가 나쁘다고 보고하였다.

본증례의 경우 남자환자로서 신증후군 범위의 단백뇨가 있었으며 전원추 수정체 등이 함께 있어 예후가 좋지 못할 것으로 생각되어지는 증례였으며 실제 신생검에서도 심한 세뇨관 파괴, 사구체 경화증이 있었다.

요약

저자들은 20세 남자에서 병력, 임상증상, 혈액검사, 뇨검사, 청력검사, 안검사 및 신생검을 시행하여 Alport증후군으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) 전병훈 · 서일원 · 장경원 : Alport 증후군 1례. 한의학 33 : 1218-1222, 1990
- 2) Alport AC : Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis. Br Med J 1 : 504-506, 1927
- 3) Arnold W : Inner ear and renal diseases. Ann Otol Rhinol Laryngol(Suppl) 112 : 119-124, 1984
- 4) Berardinelli L, Pozzoli E, Raiteri M, et al : Renal transplantation in Alport's syndrome. Contr Nephrol 80 : 131-134, 1990
- 5) Bernstein J : The Glomerular Basement Membrane Abnormality. In Alport's syndrome. American Journal of kidney disease 10 : 222-229, 1987
- 6) Bobrie G, Noel LH, Savage C OS, et al : Kidney

- transplantation in Alport's syndrome and related diseases. Contr Nephrol 80 : 76-80, 1990*
- 7) Dickinson W : Cited from 34)
 - 8) Ferguson AC, Rance CP : *Hereditary nephropathy with nerve deafness. Am J Dis Child 124 : 84-88, 1972*
 - 9) Flinter FA, Bobrow M, Chantler C : *Alport's syndrome or hereditary nephritis? Ped Nephrol 1 : 438-440, 1987*
 - 10) Gleeson MJ : *Alport's syndrome : Audiological manifestations and implications. J Laryngol Otol 98 : 449-465, 1984*
 - 11) Gold DH, Weingeist TA : *The Eye in systemic disease, 1st Ed. Philadelphia, JB Lippincott Company, pp499-502, 1990*
 - 12) Grunfeld JP : *The clinical spectrum of hereditary nephritis. Kid Int 27 : 83-92, 1985*
 - 13) Grunfeld JP, Noel LH, Hafez S, et al : *Renal prognosis in women with hereditary nephritis. Clin Nephrol 23 : 167-171, 1985*
 - 14) Gubler M, Levy M, Broyer M, et al : *Alport's syndrome : A report of 58 cases and a review of the literature. Am J Med 70 : 493-505, 1981*
 - 15) Guthrie LG : *Idiopathic or congenital hereditary and familial hematuria. Lancet 1 : 1243-1246, 1902*
 - 16) Hassstedt SJ, Atkin CL, San Juan AC, Jr : *Genetic heterogeneity among with Alport syndrome. Am J Hum Genet 38 : 940-953, 1986*
 - 17) Hurst AF : *Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis occurring in sixteen individuals in three generation. Guy's Hosp Rep 73 : 368-370, 1923*
 - 18) Jordan B, Nowlin J, Remmers A, Jr, et al : *Renal transplantation and hearing loss in Alport's syndrome. Transplantation 38 : 308-309, 1984*
 - 19) Kaufman DB, McIntosh RM, Smith FG, et al : *Difuse familial nephropathy : a clinicopathological study. J Pediatr 77 : 37-47, 1970*
 - 20) Kefalides NA : *The Goodpasture antigen and basement membranes : the search must go on. Lab Invest 56 : 1-3, 1987*
 - 21) Kleppel MM, Kashtan C, Butkowski RJ, et al : *Absence of 28kDa type IV collagen NCI domains in glomerular basement membrane in Alport type familial nephritis. J Clin Invest 78 : 1035-1044, 1986*
 - 22) Lee KJ : *Essential Otolaryngology Head and Neck Surgery, 4th ed. New York, Medical Examination publishing company, p217, 1987*
 - 23) McCoy RC, Johnson KH, Stone WJ, et al : *Absence of nephritogenic GBM antigen(s) in some patients with hereditary nephritis. Kidney Int 21 : 642-652, 1982*
 - 24) Mc Donald TI, Zincke H, Anderson CF, et al : *Reversal of deafness after renal transplantation in Alport's syndrome. Laryngoscope 88 : 38-42, 1978*
 - 25) Meyerhoff WL, Liston SL : *Metabolic hearing loss. In Otolaryngology(ed.) Paparella, Shumrick, Gluckman, et al), 3rd Ed. Vol. II, Philadelphia, WB Saunders Company, pp1671-1681, 1987*
 - 26) Miller GW, Joseph DJ, Cozad RL, et al : *Alport's syndrome. Arch Otolaryngol 92 : 419-432, 1970*
 - 27) Milliner DS, Pierides AM, Holley KE : *Renal transplantation in Alport's syndrome. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis in the allograft. Mayo Clin Proc 57 : 35-40, 1982*
 - 28) Mitschke H, Schmidt P, kopsa H, et al : *Reversible uremic deafness after successful renal transplantation. N Engl J Med 292 : 1062-1063, 1975*
 - 29) Olson DL, Anand SK, Landing BH, et al : *Diagnosis of hereditary nephritis by failure of glomeruli to bind antiglomerular basement membrane antibodies. J Pediatr 96 : 697-699, 1980*
 - 30) O'Neill WM, Atkin CL, Bloomer HA : *Hereditary nephritis : A re-examination of its clinical and genetic features. Ann Intern Med 88 : 176-182, 1978*
 - 31) Paparella MM, Schachern PA : *Sensorineural Hearing loss in Children-Genetic. In Otolaryngology (ed. Paparella, Shumrick, Gluckman, et al), 3rd Ed. Vol. II, Philadelphia, WB Saunders Company, pp1579-1599, 1987*
 - 32) Perrin D, Jungers P, Grunfeld JP, et al : *Perimacular Changer in Alport's syndrome Clin Nephrol 13 : 163-167, 1980*
 - 33) Rosai J : *Ackermans Surgical Pathology, 7th ed, Mosby, pp830-832, 1989*
 - 34) Schuknecht HF : *Pathology of the ear, Cambridge, Mass : Harvard University Press, pp169-171, 1974*
 - 35) Smith RJH : *Medical diagnosis and treatment of hearing loss in children. In Otolaryngology-Head*

- and Neck Surgery*(ed. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, et al), 1st Ed. ST Louis, The CV Mosby Company, pp3225-3246, 1986
- 36) Sohar E : Renal disease, inner ear deafness and ocular changes. *Arch Intern Med* 97 : 627-630, 1956
- 37) Streeten BW, Robinson MR, Wallace R, et al : *Lens Capsule Abnormalities in Alport's Syndrome*, *Arch Ophthalmol* 105 : 1693-1697, 1987