

Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease Confirmed to *PKHD1* Gene Mutation: A Case of *PKHD1* Gene Mutation

Jae Eun Baek, M.D., Soon Min Lee, M.D., Ho Seon Eun, M.D., Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D., Ran Namgung, M.D., and Chul Lee, M.D.

Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a severe form of polycystic kidney disease that is characterized by enlarged kidneys and congenital hepatic fibrosis. The clinical spectrum of this condition shows wide variation. Approximately 30-50% of affected individuals die in the neonatal period, while others survive into adulthood. ARPKD is caused by mutations in the polycystic kidney and hepatic disease 1 (PKHD1) gene on chromosome 6p12, which consists of 86 exons variably assembled into many alternatively spliced transcripts. We report a case of a pathogenic PKHD1 frameshift mutation, c.889_931del43, which was identified using direct full sequencing, associated with enlarged cystic kidneys and dilatation of intrahepatic bile duct, as observed on imaging studies.

Key Words: Autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD, PKHD1

Received: 5 September 2013

Revised: 23 September 2013

Accepted: 2 October 2013

Correspondence to:

Min Soo Park, M.D.

Division of Neonatology,
Department of Pediatrics, Yonsei
University College of Medicine, 50
Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul
120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-0400

Fax: +82-2-393-9118

E-mail: minsipark@yuhs.ac

서론

상염색체 열성 다낭신질환(autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD, MIM# 263200)은 신생아기에 전형적으로 나타나는 심한 유전성 신질환 중 하나로, 1:20,000에서 1:40,000 정도의 빈도로 발생한다^{1,2)}. 이 질환은 양쪽 신장의 collecting duct가 방사형으로 팽창되는 소견을 보이며, 담관의 과형성과 선천적 간 섬유화를 보이는 간삼각(hepatic portal triad)의 발생 부전이 동반된다. 또한 호흡곤란, 고혈압, 요로감염이 흔히 나타난다³⁾.

ARPKD는 염색체 6p21의 *PKHD1* (polycystic kidney and hepatic disease 1, MIM# 606702) 유전자의 변이와 관련되며, 산전 초음파와 함께 ARPKD의 산전 진단에 사용되고 있으며⁴⁾ 현재까지 263개의 유전자 변이가 *PKHD1* database에 등록되어 사용되고 있다. 국내에는 ARPKD의 임상증상 및 산전 검사상 초음파와 부모의 유전자 검사에 의한 진단 보고들은 있으나 출생 후 *PKHD1* 유전자 검사로 확진된 보고는 없었다^{5,6)}.

본 저자들은 출생 시부터 호흡곤란 증상과 함께 ARPKD 소견을 보이고, *PKHD1* 유전자 돌

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

연변이(c.889_931del43)를 확인하였기에 이에 보고하는 바이다.

증례

재태주령 38+5주, 출생체중 3.28 kg (25-50 백분위)으로 출생한 남아로 출생 시 산전 진찰상 양수과소증 보여 타병원에서 유도분만 시행하였으며 출생 직후 빈호흡, 경미한 흉곽 함몰을 보이는 호흡 부전을 주소로 신생아집중치료실에 내원하였다. 1분 APGAR 점수 9점, 5분 APGAR 점수 10점으로 질식분만하였다. 산모는 특이 과거력 없었으나 본 환아가 세번째 임신으로, 두번째 아이는 생후 3개월 쯤 원인 불명으로 사망한 가족력이 있었다. 신생아집중치료실 내원시 혈압 85/54(68) mmHg, 심박수 118회/

분, 호흡수 68회/분, 체온 37°C, 산소포화도 88% 였다. 환이는 출생 직후 호흡 부전증세로 산소 투여 받았으며, 신생아집중치료실 내원 당시 움직임, 울음 소리는 활발했으며, 피부색은 분홍이었다. 환이는 생김새상 이상 소견은 보이지 않았다. 입원시 정맥혈 가스 소견상 pH 7.33, 산소 분압 57 mmHg, 이산화탄소 분압 40 mmHg, tCO₂ 23 mm/L 였으며, 말초혈액 검사상 혈색소 15 g/dL, 백혈구 12,940/mm³, 혈소판 285,000/mm³ 였다. 혈중 총 단백/알부민은 5.2/3.5 g/dL, AST/ALT 55/8 IU/L, 혈청 빌리루빈(총/직접) 3.9/0.5 g/dL, BUN/Cr 10.5/0.7 mg/dL 이었다. 방사선 소견상 입원 당시 흉부 소견은 특이 소견 없었으며, 입원 2일째 시행한 심장 초음파에서 동맥관 개존증(3.5 mm), 심방 중격결손(5 mm), 중등도의 폐고혈압 소견이 있었다. 입원 3일째 시행한 뇌초음파

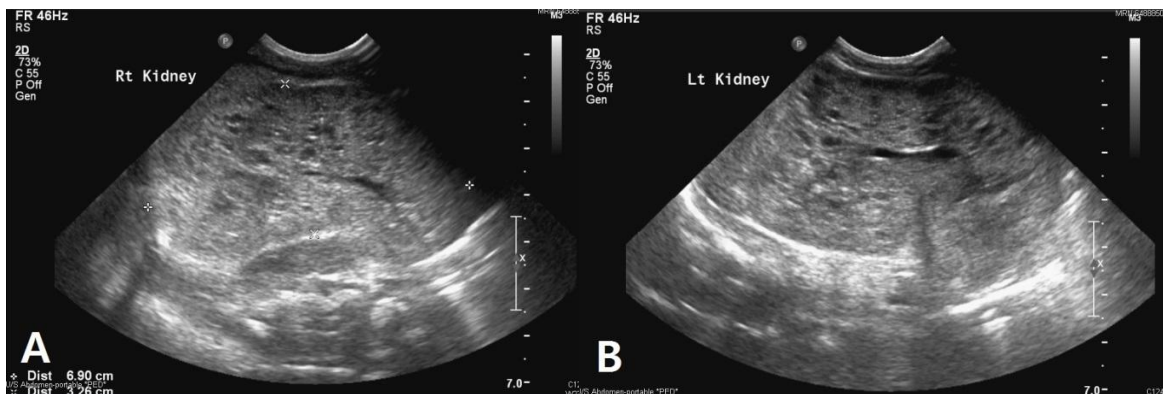


Figure 1. (A, B) Both kidneys are enlarged and cystic in the abdominal ultrasonography.

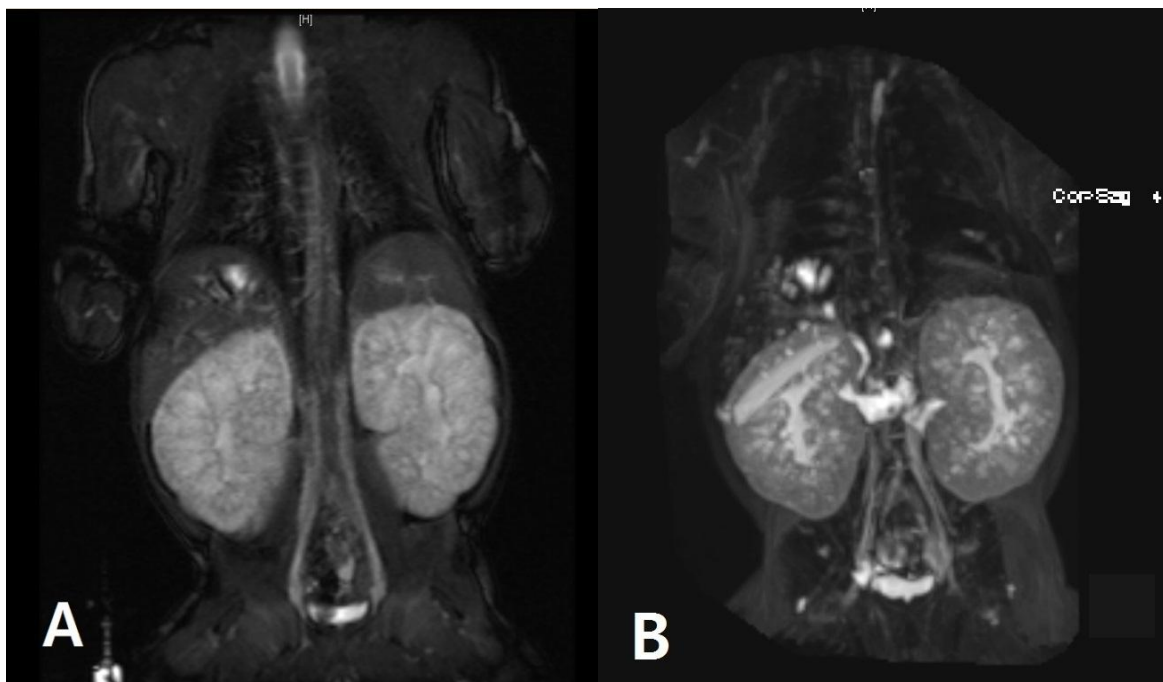


Figure 2. (A, B) MRI shows mild dilatation of calyceopelvis and dilatation of intrahepatic bile ducts.

상 특이소견 없었고, 복부 초음파상 간의 불균질한 음영증가와 2개의 작은 낭종이 보이고, 양쪽 신장의 크기 증가와 함께 피질-수질의 미분화 소견, 여러 개의 낭종이 관찰되었다(Figure 1). 입원 8일째 시행한 복부 MRI상 다낭성 신 소견과, 간내 담관의 확장 소견이 보였다(Figure 2). 입원 당시에는 빈호흡과 경미한 흉곽 함몰이 관찰되었으나 보존적 치료 이후 증상 호전되었으며, 위장관 수유와 경구 수유를 병행하다가 경구 수유로 진행하였으며 다낭성 신질환은 경과관찰하기로 하고 퇴원하였다. 환자의 혈액 샘플을 채취하여 DNA를 추출한 뒤 *PKHD1* 유전자의 양방향 sequencing 분석을 시행하였으며, 분석은 Medical Genomics Laboratory에서 시행하였다. 환이는 c.889_931del43의 frame-shift 유전자 변이가 확인되었다(Figure 3). 환이는 생후 6개월까지 추적 관찰되었으며, 다낭성 신질환의 악화 소견은 관찰되지 않고 약물 복용으로 신성 고혈압은 안정적으로 조절되는 상태였다.

고찰

상염색체 열성 다낭신질환(autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)은 양측 신장을 광범위하게 침범하는 유전질환으로서, 태아기에 신세뇨관의 발육이상으로 발생하며 20,000-40,000명의 한 명 정도로 발생한다^{1,2)}. 산전에 양수과소증으로 인하여 Potter 증후군이나 폐 발육부전을 보이기도 하며, 출생 후 호흡 곤란을 보이기도 하고 고혈압이나 요로감염을 보이기도 한다³⁾. 양쪽 신장의 collecting duct가 방사형으로 팽창되고 담관의 과형성과 선천적 간 섬유화를 보이나 기능적으로는 출생 직후 특이소견을 보이지 않다가 2-3년 후 신기능저하와 신부전이 발생할 수 있으며, 이후 간섬유화가 진행하여 아동기 이후 간경화, 문맥압 항진증과 식도 정맥류 출혈 등이 발생할 수 있다^{3,7)}. 대

부분의 경우에서 임신 후반기나 신생아기에 발견되며, 산전 초음파에서 신장 크기의 증가를 동반한 음영 증가나, 양수 과소증을 확인한다 하더라도 ARPKD를 진단하기는 어렵다⁸⁻¹⁰⁾. 30-50%의 환아들이 출생 직후 신장 문제가 아닌 폐 이형성증에 의한 호흡부전으로 사망하며, 연령이 증가함에 따라 서서히 신부전이 진행된다⁷⁾. 신부전에 대한 적극적인 치료는 ARPKD 환자의 생존율을 향상시키며 성인까지 생존이 가능하게 하지만, 궁극적인 치료는 신이식이며 그 전까지 복막투석이나 혈액투석을 병행하며 합병증의 보존적 치료를 진행하여야 한다.

ARPKD의 염색체 진단은 1994년 처음 시작되었으며, 염색체 6p21의 *PKHD1* 유전자와 관련된다¹¹⁾. *PKHD1* 유전자는 거대 유전자 중 하나로, 470 kb의 유전자 분절(genomic segment)까지 걸쳐 있으며 67 coding exon을 포함하고 있다. 복잡한 *PKHD1*의 변이는 29개의 다른 돌연변이와 40개의 변이 유전자들(alleles)로 설명할 수 있으며¹²⁾, 주요 변화들로 missense, frame shifting insertion, deletion, nonsense mutation이 있다¹³⁾.

방사선 검사상 복부 초음파에서 신피질과 신수질의 구분 없이 미만성으로 확장된 신장이 관찰되고 대체로 크기가 2 cm 미만의 낭으로 구성된다. 간은 간내 담관 확장과 간문맥 주위 섬유화 소견을 보인다. 국내에서는 출생 직후 사망한 3례의 ARPKD 보고가 있었으며⁵⁾, ARPKD와 Caroli's Syndrome이 동반된 보고가 있었고¹⁴⁾, 그 외 산전 진단과 관련된 보고가 있었다¹⁵⁾. 국내 ARPKD의 보고는 초음파로 진단된 경우가 가장 많고^{5,16)}, 복부 종괴나 다른 동반 기형에 대한 검사 중 발견된 경우로 임상적 보고가 대부분이며, 산전 부모의 유전자 검사로 진단된 경우는 있으나 출생 후 환자의 유전자 검사 결과의 보고는 없는 상태이다^{6,14)}.

ARPKD는 신생아시기에 높은 사망률을 보이는 질환으로서 초기 생존 후 임상 경과는 다양하다. 장기 예후에 관련된 연구로는 1년 생존율이 85%, 10년 생존율이 82%로 보고되며¹⁷⁾, 만성신부

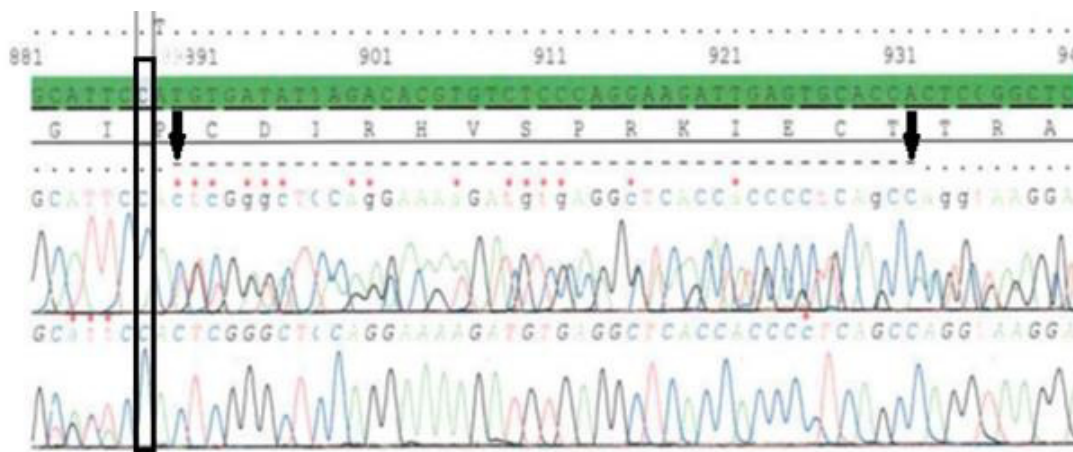


Figure 3. Nucleotide sequencing. This figure shows the frame shift mutation as c.889_931del43(p.Cys296fs).

전이 이르면 4세경부터 확인될 수 있다. 대부분의 경우 신장의 크기가 나이 대비 97 백분위 이상으로 측정되며, 75%에서 고혈압이 관찰되고 44%에서 간섬유화 및 간문맥고혈압의 후유증을 보이게 된다. 유전형과 임상양상과의 연관성에 관한 연구가 이루어지고 있으며, missense 변이는 경한 임상 경과를 보이는 반면에 frame shifting insertion, deletion 등은 중한 임상 경과를 보여 예후의 차이를 보고하기도 한다¹⁷⁾.

본 증례는 출생 직후 호흡곤란 증상을 보이고, 이후 수유 곤란과 고혈압 소견을 보였으며, 영상의학적으로 팽창된 신장과 담관의 확장을 보여 임상적으로 ARPKD에 합당하며, 유전자 검사로 *PKHD1* 유전자의 돌연변이를 확인하여 국내에서 처음으로 보고하기에 의미가 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Steinkamm C, Becker J, Mucher G. Autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Mol Med (Berl)* 1998;76:303-9.
- Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Senderek J, Eggermann T, Bergmann C. Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *J Nephrol* 2003;16:453-8.
- Guay-Woodford LM, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the clinical experience in North America. *Pediatrics* 2003;111:1072-80.
- Bergmann C, Senderek J, Kupper F, Schneider F, Dornia C, Windelen E, et al. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2004;23:453-63.
- Choi WK, Lee SC, Park YW, Lee CG. Four cases of autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 1997;1:91-6.
- Jang DG, Chae H, Shin JC, Park IY, Kim M, Kim Y. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease by molecular genetic analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37:1744-7.
- Roy S, Dillon MJ, Trompeter RS, Barratt TM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: long-term outcome of neonatal survivors. *Pediatr Nephrol* 1997;11:302-6.
- Zerres K, Mucher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schoneborn S, Heikkila P, et al. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998;76:137-44.
- Reuss A, Wladimiroff JW, Stewart PA, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis by ultrasound in pregnancies at risk for autosomal recessive polycystic kidney disease. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:355-9.
- Jeong MS, Shin YJ, Park HJ. Specific prenatal histories and associated congenital anomalies related to hydronephrosis in newborn infants. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13:105-10.
- Zerres K, Mucher G, Bachner L, Deschenes G, Eggermann T, Kaariainen H, et al. Mapping of the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) to chromosome 6p21-cen. *Nat Genet* 1994;7:429-32.
- Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002;30:259-69.
- Rossetti S, Torra R, Coto E, Consugar M, Kubly V, Malaga S, et al. A complete mutation screen of PKHD1 in autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD) pedigrees. *Kidney Int* 2003;64:391-403.
- Kim JT, Hur YJ, Park JM, Kim MJ, Park YN, Lee JS. Caroli's syndrome with autosomal recessive polycystic kidney disease in a two month old infant. *Yonsei Med J* 2006;47:131-4.
- Seo JW. A case of bilateral polycystic kidney: prenatal ultrasonographic diagnosis. *Korean J Obstet Gynecol* 1991;34:1625-9.
- Lim G, Lee JH, Park YS, Kim KS, Won HS. Incidence and outcome of congenital anomalies of the kidney and urinary tract detected by prenatal ultrasonography: a single center study. *Korean J Pediatr* 2009;52:464-70.
- Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Kupper F, Middeldorf I, Schneider F, et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005;67:829-48.

유전자 돌연변이로 확진된 상염색체 열성 다낭신질환 신생아 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실

백재은 · 이순민 · 은호선 · 박민수 · 박국인 · 남궁란 · 이철

상염색체 열성 다낭신질환은 양측 신장을 광범위하게 침범하는 유전질환으로서, 태아기에 신세뇨관의 발육이상으로 발생하며, 대부분의 경우에서 임신 후반기나 신생아기에 발견되고, 산전 초음파에서 신장 크기의 증가를 동반한 음영 증가나, 양수 과소증을 확인한다 하더라도 ARPKD를 진단하기는 어렵다. 저자들은 출생 직후부터 임상증상을 보이고, 영상의학적으로 팽창된 신장과 담관의 확장을 보여 ARPKD에 합당하며, 유전자 검사로 *PKHD1* 유전자의 돌연변이를 확인하였기에 보고하는 바이다.