

PAX2 돌연변이에 의한 신장시신경유두결손 증후군을 진단 받은 15세 남자 환자

이여진¹, 이혜진², 정해일³, 한경희⁴

¹제주대학교 의학전문대학원, ²제주대학교병원 안과, ³서울대학교 어린이병원 소아청소년과

⁴제주대학교 의학전문대학원 소아과학교실

(Received November 30, 2015; Revised December 7, 2015; Accepted December 14, 2015)

Abstract

15-year old man patient with renal coloboma syndrome caused by PAX2 mutation

Yeo Jin Lee¹, Hye Jin Lee², Hae Il Cheong³, Kyoung Hee Han⁴

¹Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

²Department of Ophthalmology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

³Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

⁴Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Renal coloboma syndrome (RCS) is characterized by renal hypoplasia and optic disc coloboma. RCS is an autosomal dominant inherited disorder caused by PAX2 gene mutations. We report a case of RCS caused by PAX2 gene mutation in a 15-year-old man. (*J Med Life Sci* 2015;12(2):69-71)

Key Words : Coloboma; Renal Coloboma Syndrome; Renal Hypoplasia; Renal Insufficiency, Chronic; PAX2 Transcription Factor

서 론

신장시신경유두결손 증후군(renal coloboma syndrome; RCS, OMIM #120330)은 콩팥과 시신경의 저형성을 특징으로 하는 상염색체 우성 유전 질환이다¹⁾. RCS의 임상양상은 눈의 경우, 시신경 유두가 커져있으며, 섬유 아교 조직으로 덮여있는 시신경 함몰을 관찰할 수 있다²⁾. 시신경의 저형성의 정도에 따라 시력이 결정된다. 신장의 임상양상은 콩팥 저형성증(hypoplastic kidneys), 다낭성 이형성신(multicystic dysplastic kidney), 거대과소콩팥단위증(oligomeganephronia), 방광요관역류(vesicoureteral reflux) 등의 콩팥 조직학적 이상으로 인해 대부분의 환자에서 만성신질환(chronic kidney disease)과 말기신부전(end-stage renal disease)으로 진행된다¹⁻³⁾. RCS의 50% 에서 PAX2 돌연변이가 발견된다²⁾. 본 저자는 주시 눈떨림(gaze nystagmus)과 시신경 유두 결손이 있어 수술적 치료를 계획하였다가 발견된 양측 콩팥 저형성증과 만성신질환을 가진 15세 남자 환자에서 PAX2 돌연

변이가 발견되어 이를 보고하고자 한다.

증 례

15세 남자 환자가 출생 시부터 시작된 안구진탕과 사시에 대해 수술적 치료를 계획하던 중 수술 전 검사에서 혈청 크레아티닌이 1.6 mg/dL로 상승되어 있어 제주대학교병원 소아청소년과로 의뢰되었다. 환자는 2개월 전부터 거품뇨를 호소하였다. 과거력에서 4세 경 구개열 수술을 받았으며, 내원 2년 전 제주대학교병원 안과에서 시신경유두결손을 진단받았다(Fig. 1). 가족력에서 신질환이나 눈의 이상이 동반된 환자는 없었으나 환자의 아버지는 당뇨, 고혈압, 청력장애가 있었고, 환자의 어머니는 뇌전증으로 6세부터 간질약을 복용하였고 지체장애 3급을 진단 받았으나 46세 때 원인 불명으로 사망하였다. 진찰 소견에서 혈압은 137/79 mmHg, 심박수는 80회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.4℃이었다. 체중은 80.7kg (95백분위수), 키는 173.8(75-90백분위수)이었다. 구순열과 구개열 수술의 흔적이 있었으며 적당한 진폭의 시계추 안진을 관찰하였다. 양안시력은 0.2/0.3이었다. 안면부종과 오목부종은 없었다. 혈액검사와 소변검사 결과는 다음과 같다. 백혈구 수 8600/ μ L, 혈색소 15.6g/dL, 혈소판 수 223,000/ μ L, 혈액요소질소 19.3mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.6

Correspondence to : Kyoung Hee Han
Department of Pediatrics, Jeju National University School of Medicine, 15, Aran 13gil, Jeju-si, Jeju Special self-governing province, 63241, Republic of Korea
E-mail : hansyang78@gmail.com

This study was supported by a grant (HI12C0014) of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea.

mg/dL, 칼슘 9.5mg/dL, 인 4.3mg/dL, 요산 12.6 mg/dL, 나트륨 142mmol/L, 칼륨 4.3mmol/L, 염화물 106mmol/L, 중탄산염 25 mmol/L, 총단백 6.4g/dL, 알부민 3.7g/dL, 아스파르트산아미노기전달효소 13IU/L, 알라닌아미노기전달효소 10IU/L, 총 빌리루빈 0.4mg/dL, 포도당 79mg/dL, 소변 pH 6.5, 비중 1.015, 요단백 (+++), 요당(-), 요적혈구 1-4/고배율, 요단백-크레아티닌 비 2.24. 혈청 크레아티닌 상승의 원인을 찾기 위한 추가 혈액검사에서 IgG 853.2mg/dL(정상치, 716~1711 mg/dL), IgA 287.5 mg/dL(정상치, 47~249mg/dL), IgM 173.7mg/dL(정상치, 15~188 mg/dL), C3 130 mg/dL(정상치, 90~180mg/dL), C4 36 mg/dL(정상치, 10~40 mg/dL), ANCA 음성, FANA 음성, ASO 121 IU/mL(정상치, <200 IU/mL) 이었다. 세뇨관 단백뇨를 감별하기 위해 시행한 요 β 2-microglobulin 0.41mg/L (정상치, \leq 0.30 mg/L), 요 N-acetyl-beta-D-glucosaminidase 5.91 IU/g creatinine(정상치, 0.98~6.91 IU/g creatinine) 이었다. 신장 초음파 소견은 양측 콩팥의 크기가 우측 8.7cm, 좌측 8.3cm 로 약간 작아져 있었으며, 피질수질의 분화가 소실된 양상과 함께 콩팥실질의 echogenicity가 전반적으로 증가되어 만성신부전이 의심되었다(Fig. 2). 추정 사구체 여과율은 63.6mL/min/1.73m²로 만성신부전 stage2이었다. 이 환자에서 시행한 PAX2 유전자 검사에서 exon 7에서 heterozygous c.754C>T [p.Arg(CGA)252*(TGA)]가 발견되었으며 이 돌연변이는 아버지에게서는 발견되지 않음을 확인하였다(Fig. 3).

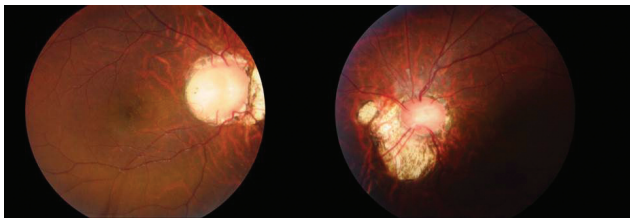


Figure 1. Fundoscopy showed bilateral enlarged optic disc where vessels exit from the periphery instead of the center and a moderate amount of fibroglial tissue was filling the defect of optic disc.



Figure 2. Kidney ultrasonography demonstrated bilaterally small-sized kidneys and diffuse increased renal parenchymal echogenicity with loss of corticomedullary differentiation.

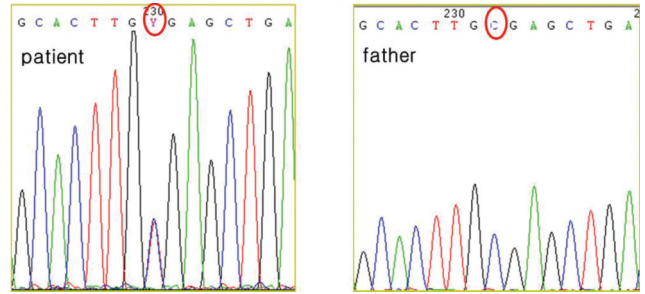


Figure 3. Direct sequencing of the PAX2 coding sequence revealed a heterozygous c.754C>T in exon 7 [p.Arg(CGA)252*(TGA)].

고 찰

정 등은 우리나라 소아 RCS 환자 6명의 PAX2 유전자 돌연변이를 보고한 바 있다¹⁾. 정 등에 따르면 6명에서 모두 단백뇨가 관찰되었고, 2명은 현미경적 혈뇨가 동반되었다¹⁾. 6명 모두 신장 초음파에서 콩팥 저형성증이 확인되었고 방광요관역류는 관찰되지 않았다. 3명이 9-13세 때 말기신부전으로 진행하였고 3명 모두 신장이식을 받았다¹⁾. 안과적 증상은 환자 연령이 생후 2개월~7세 때 안구진탕, 소안구증, 내사시를 보였고, 6명 중 5명은 양측 눈의 침범이 확인되었다¹⁾. 6명 모두 안저검사에서 시신경유두결손이 있었다¹⁾. 6명 중 5명에서 PAX2 유전자의 exon2에서 c.619_620insG mutation이 있었고, 1명에서 exon3의 novel p.Arg104X mutation이 발견되었다¹⁾.

대부분의 PAX2 돌연변이는 exon 2, 3, 4에서 발견되는 frame shift mutation이다⁴⁾. 이 보다 임상양상이 경미한 경우는 주로 exon 7, 8, 9에서 돌연변이가 발견된다고 보고되었다²⁾. 본 증례는 15세이나 아직 경미한 혈청크레아티닌 상승과 단백뇨, 초음파의 콩팥저형성 소견을 보여 만성신질환의 임상 양상은 심하지 않았다. 본 증례의 안과적 소견은 신장시신경유두결손 증후군에서 관찰될 수 있는 안구진탕, 사시, 시력저하, 시신경유두 결손이 모두 양측에서 관찰되어 향후 시각장애로 인한 후유장애로 남을 가능성이 높았다.

RCS는 상염색체 우성유전형식을 보이나, 본 증례의 가계에서는 아버지는 PAX2 유전자가 정상이었다. 어머니의 병력에서 RCS가 의심되는 소견은 보이지 않았으나 유전자 검사로 확인할 수 없어 본 증례의 PAX2 돌연변이는 어머니로부터 유전되었는지는 확실하지 않다. PAX2 돌연변이로 인한 RCS는 PAX2 돌연변이가 germline mosaicism 혹은 sporadic case로 발생하기도 한다고 보고되었다⁵⁾.

RCS의 예후는 신장의 경우 말기신부전에 대한 신장이식 성적이 좋다고 알려져 있다¹⁾. RCS에서 만성 신질환은 혈압과 단백뇨를 조절하여 말기신부전으로의 이행을 줄이도록 해야한다²⁾. RCS에서 눈의 예후는 궁극적으로 시각장애가 남을 수 있어 안과전문 의의 정기적인 추적조사가 필요하다²⁾.

신드롬이 아닌 콩팥 저이형성(renal hypodysplasia) 중에서 *PAX2* 유전자는 약 7%에서 발견될 정도로 *PAX2* 돌연변이는 드물지 않다²⁾. 콩팥 저형성증을 포함한 선천성 기형이 소아 만성신부전의 1/3에서 발견된다⁶⁾. 그러므로 *PAX2* 유전자 이상은 소아 만성신부전에서 매우 중요하다. RCS의 50%에서 *PAX2* 돌연변이가 발견되므로^{7,8)} 본 증례처럼 시신경유두결손을 보이면서 혈청 크레아티닌 상승, 단백뇨 소견과 함께 콩팥초음파에서 콩팥 크기가 작다면 콩팥 조직검사를 시행하기 보다는 *PAX2* 유전자 검사를 먼저 시행하는 것이 중요하다.

참고문헌

- 1) Cheong HI, Cho HY, Kim JH, Yu YS, Ha IS, Choi Y. A clinico-genetic study of renal coloboma syndrome in children. *Pediatric Nephrology* 2007;22:1283-9.
- 2) Bower MA, Schimmenti LA, Eccles MR. Renal Coloboma Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews(R)*. Seattle WA: University of Washington, Seattle; 1993.
- 3) Fletcher J, Hu M, Berman Y, et al. Multicystic dysplastic kidney and variable phenotype in a family with a novel deletion mutation of *PAX2*. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;16:2754-61.
- 4) Schimmenti LA. Genetic and developmental basis of renal coloboma (papillorenal) syndrome. 2009.
- 5) Eccles MR, Schimmenti LA. Renal-coloboma syndrome: a multi-system developmental disorder caused by *PAX2* mutations. *Clinical genetics* 1999;56:1-9.
- 6) Weber S, Moriniere V, Knüppel T, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;17:2864-70.
- 7) Dureau P, Attie-Bitach T, Salomon R, et al. Renal coloboma syndrome. *Ophthalmology* 2001;108:1912-6.
- 8) Schimmenti LA. Renal coloboma syndrome. *European Journal of Human Genetics* 2011;19:1207-12.