

유전자 검사를 통해 진단한 선천성 신성 요붕증 1례

동국대학교 의과대학 소아과학교실, 성균관대학교 의과대학 진단검사의학교실*

김지현 · 이선주 · 김애숙 · 조성민 · 이동석
김두권 · 최성민 · 기창석* · 김종원*

= Abstract =

A Case of Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus Diagnosed by DNA Analysis

Ji Hyun Kim, M.D., Sun Ju Lee, M.D., Ae Suk Kim, M.D.
Sung Min Cho, M.D., Dong Seok Lee, M.D., Doo Kwun Kim, M.D.
Sung Min Choi, M.D., Chang Seok Ki, M.D.* and Jong Won Kim, M.D.*

*Department of Pediatrics, College of Medicine Dongguk University, Kyongju,
Department of Laboratory Medicine*, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea*

Nephrogenic diabetes insipidus(NDI) is characterized by an inability to concentrate urine despite normal or elevated plasma concentrations of the antidiuretic hormone; arginine vasopressin(AVP). Polyuria with hyposthenuria, and polydipsia are the cardinal clinical manifestations of the disease. Ninety percent of congenital nephrogenic diabetes insipidus patients are males with the X-linked recessive form of the disease; the mutation is in the AVP receptor 2 gene(AVPR2), which is located in chromosomal region Xq28. We report a case of NDI who suffered from unexplained fever and failure to thrive, which has been recognized since about 3 months after birth. His genomic DNA analysis identified a novel AVPR2 gene mutation as W200C. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:269-274)

Key Words : Nephrogenic diabetes insipidus, Mutation, V2 vasopressin receptor, Fever, Failure to thrive, Infancy

서 론

선천성 신성 요붕증은 항이노호르몬의 혈중 농도가 정상이거나 상승되어 있으면서도 항이노호르몬에 대한 신장의 반응이 감소되어 있는 경우에 발생한다. 첫 증상은 생후 3주 이내에 나타나지만 가족 중에 환자가 있어서 미리 주의를 하지 않는다면 발견이 용이하지 않으며, 보통 성장부

진으로 병원을 찾게 된다. 심한 영양실조를 나타내고, 피부는 건조하며 눈물과 땀이 나지 않으며, 진단이 늦어지면 심한 고장성 탈수가 진행되어 경련이 유발될 수 있으며 사망할 수도 있다.

진단은 수용성 항이노호르몬 0.1-0.2 U/kg를 근육 주사하고, 4시간 동안 1시간 간격으로 소변과 혈청 삼투질 농도를 측정하여 확진한다. 소변과 혈청 삼투질 농도비가 1.0 미만이면 신성 요붕증으로 진단되고, 1.0 이상이면 중추성 요붕증으로 진단한다. 최근에는 유전자 검사를 통해 arginine vasopressin receptor 2 유전자(AVPR2)의 돌연변이 유무를 확인함으로써 신성 요붕증을

접수 : 2005년 9월 9일, 승인 : 2005년 10월 16일
책임저자 : 김두권, 경북 경주시 석장동 1090-1
동국대학교 경주병원 소아과
Tel : (054)770-8254 Fax : (054)741-2093
E-mail : pedepi@medimail.co.kr

진단하는 예가 외국에서 많이 발표되고 있으나 국내에서는 아직 발표된 예가 흔하지 않다.

본 증례는 5개월 된 남아에서 성장장애와 설명되지 않는 발열이 지속되는 고나트륨혈증과 혈장에 비해 상대적으로 낮은 삼투질 농도의 희석뇨를 보인 신성 요붕증 환자에서, 환자와 가족의 유전자 검사를 통하여 *AVPR2* 유전자의 돌연변이 유무를 확인하였다.

증 례

환 아 : 임○○, 5개월, 남아

주 소 : 발열

과거력 : 재태 기간 40주, 출생체중 2.2 kg으로 반복 제왕절개에 의하여 분만되었고, 임신 중 약물 복용력이나 주산기 병력 및 방사선에 노출되었던 병력은 없었다.

가족력 : 환아를 제외한 가족 모두는 다음과 같은 증상을 가지고 있지 않았다.

현병력 : 5개월 남아가 발열, 식욕부진을 주소로 내원하였다. 생후 100일경에도 발열, 식욕부진 및 끄끙거림을 주소로 내원하였고 패혈증으로 생각되어 입원하여 치료 후 발열과 식욕부진이 호전되어 퇴원하였으나 이후에도 성장부진이 지속되었다. 내원 당시 환아의 하루 우유 섭취량은 400-600 mL 내외, 소변량은 400-500 mL 정도였다.

진찰 소견 : 신장 61 cm(<3 백분위수), 체중 5 kg(<3 백분위수), 두위 39.3 cm(<3 백분위수), 맥박수 155회/분, 호흡수 48회/분, 체온 38.3°C이었다. 환아의 의식은 명료하였고 성장부진의 소

견을 보였다. 피부는 따뜻하고 건조하였으며 피부 긴장도는 정상이었고, 피부 발진이나 색소 침착, 부종은 없었다. 결막은 창백하지 않았고 인후두부 발적이나 편도 비대는 없었다. 흉곽은 대칭적으로 팽창되어 있었고 흉곽 함몰은 보이지 않았다. 폐음은 깨끗하였고 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 평편하였으며, 장음은 정상적으로 들렸고 간과 비장은 촉진되지 않았으며 만저지는 종괴는 없었다. 사지 기형 및 부종이나 운동제한은 없었고, 신경학적 검사상 이상 소견은 보이지 않았다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액검사에서 혈색소 9.2 g/dL, 백혈구수 11,180/mm³(분엽핵호중구 40%, 림프구 52%), 혈소판수는 369,000/mm³이었으며 전해질은 각각 Na 162, K 4.6, Cl 121 mEq/L이었다. 요비중 1.005, 혈청 삼투압 321 mOsm/kgH₂O, 요 삼투압 127 mOsm/kgH₂O이었고 당뇨, 단백뇨, 혈뇨는 없었다. 수액 요법 시행 후 혈청 전해질은 Na 150, K 4.4, Cl 117 mEq/L이었고, 혈청 삼투압은 297 mOsm/kgH₂O이었다. 수분 제한 후 혈청 삼투압은 302 mOsm/kgH₂O로 증가하였으나 요 삼투압은 220 mOsm/kgH₂O로 여전히 혈청 삼투압보다 낮은 희석뇨이었고, 혈청 항이노호르몬치는 68.01 pg/mL이었다. AVP 투여 후 Na 159, K 4.7, Cl 125 mEq/L이었고, 혈청 삼투압은 316 mOsm/kgH₂O이었으며 혈청 항이노호르몬치는 80.0 pg/mL로 증가하였으나 요 삼투압에는 변화가 없었다(Table 1).

방사선 소견 : 신장 초음파는 정상이었고 뇌 전산화단층촬영에서도 특이 소견은 없었다.

Table 1. Patient's Laboratory Findings after the Water Deprivation Test and Vasopressin Administration

| | Water deprivation test | | After challenging with vasopressin | After thiazide |
|---|------------------------|-------|------------------------------------|----------------|
| | Before | After | | |
| Urinary specific gravity | 1.005 | 1.015 | 1.010 | |
| Urine osmolality(mOsm/kgH ₂ O) | 127 | 220 | 137 | |
| Serum osmolality(mOsm/kgH ₂ O) | 321 | 302 | 316 | 286 |
| Serum sodium(mEq/L) | 162 | 152 | 159 | 142 |

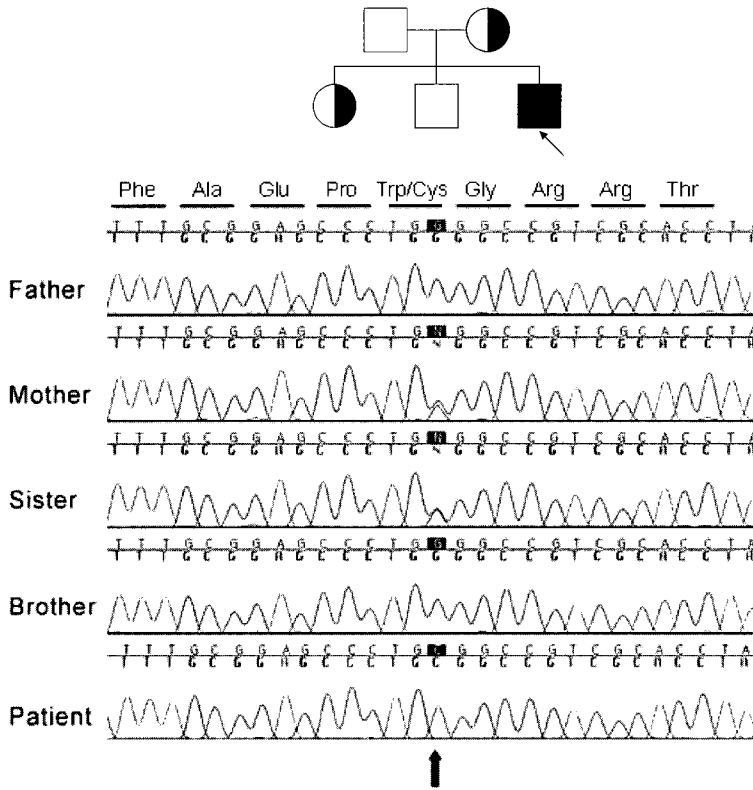


Fig. 1. Identification of the *AVPR2* gene mutation. Direct sequencing analysis of patient and his family members demonstrated a W200C during transversion(c.600G>C, arrow) in exon 2 of the *AVPR2* gene.

유전자 검사 : 환아와 환아의 가족의 전혈에서 genomic DNA를 추출한 후 *AVPR2* 유전자의 전사되는 부위를 중심으로 primer를 이용하여 증합 효소 연쇄반응으로 증폭한 다음 염기분석을 시행하여 돌연변이를 검색한 결과 *AVPR2*의 2 번째 엑손의 600번째 염기 서열이 guanine에서 cytosine로 치환되어 200번째 아미노산인 tryptophan이 cysteine로 바뀌는 W200C 변이가 발견되었고, 환아의 어머니와 누나가 W200C 돌연변이를 가진 보인자였다(Fig. 1).

치료 및 경과 : 입원 후 충분한 수분 공급과 thiazide계 이뇨제인 hydrochlorothiazide를 2 mg/kg으로 사용하여 증상 호전을 보였으며 혈액 검사에서도 Na/K/Cl 142/3.9/105 mEq/L, 혈청 삼투압 286 mOsm/kgH₂O으로 호전되는 양상 보였으나 현재는 더 이상 추적 관찰이 되지 않고

있다.

고 찰

신성 요붕증은 항이뇨호르몬의 혈중 농도가 정상이거나 상승되어 있으면서도 항이뇨호르몬에 대한 신장의 반응이 감소되어 신세뇨관에서 항이뇨호르몬에 대하여 반응을 나타내지 않는 상태를 말한다[1]. 일차성 다음보다 흔하며, 항이뇨호르몬을 투여해도 소변 삼투질 농도가 적정하게 상승되지 않는 것으로 증추성 요붕증과 감별된다. 신성 요붕증은 유전적 또는 후천적인 원인에 의해 발생하는데 유전적인 경우 90%가 *AVPR2* 유전자의 결함에 의해 상염색체 열성 양식으로 유전되며, 10% 정도에서 aquaporin-2(*AQP2*) 유전자의 결함에 의해 상염색체 우성 또는 열성

양식으로 유전된다[1].

인간의 *AVPR2* 유전자는 1992년 Birnbaumer 등에 의해 발견되었으며[2], 약 2 kb의 크기로 3개의 엑손과 2개의 인트론으로 구성되어 있다[3]. 성염색체와 관련된 선천성 신성 요붕증은 *AVPR2* 유전자의 여러 코돈에서 발생하는 돌연변이 부위들과 관련이 있다[4].

성염색체 열성 양식으로 유전되는 신성 요붕증은 4가지 Class로 나누어지게 된다[5]. Class I은 안정된 전사 RNA가 합성되지 않음으로써 수용체 단백질 생성에 문제가 생기는 경우다. Class II는 가장 많은 부분을 차지하는데 V2 수용체를 형성하는 단백질의 전사 과정은 정상이나 서로 결합하는 과정에서 이상 단백질 결합하여 세포 표면에 수용체가 현저히 감소하거나 소실되는 경우로 대부분의 과오 돌연변이(missense mutation)가 여기에 속하게 된다. 여러 가지 돌연변이형들이 arginine vasopressin(AVP)의 항이뇨 효과에 대한 중증 또는 부분적인 저항성을 유발하는 기전에 대하여는 잘 알려져 있지 않지만 세포 표면으로의 유도에서부터 AVP와의 결합 장애 또는 G-단백과의 결합에 이르기까지[6] 다양한 것으로 보인다. Class III는 고농도의 AVP나 desmopressin(=DDAVP)을 투여하면 부분적인 반응을 나타내는데 이 경우 수용체의 수 자체는 비슷하나 표면 G-단백과 수용체와의 결합능이 감소되어 있으며 그 기전은 명확히 밝혀져 있지 않다. 침범되는 구획의 개수가 많을수록 단백질의 구조 변형도 심하게 일어난다. Class IV는 호르몬과의 결합능 자체에는 이상이 없으나 cAMP의 생성이 감소되어 있음으로써 표면 G-단백으로의 신호 전달이 일어나지 않아 요붕증이 발생하게 된다[7-10]. 본 증례는 2번째 엑손의 600번째 염기서열이 guanine에서 cytosine으로 치환된 W200C 과오돌연변이로 Class II로 생각된다.

외국의 보고들과는 달리 국내에서는 선천성 신성 요붕증 환자의 보고 및 유전자 변이에 대한 연구가 적으며 현재 한국에서 보고된 예는

Y280C[11], L219P[12], 409delG, base 315-323; 315ins9, 913del5, T207N[13]가 있다.

본 증례에서 발견된 유전자 변이는 2번째 엑손의 600번째 염기서열이 guanine에서 cytosine으로 치환되어 200번째 아미노산이 tryptophan에서 cysteine으로 바뀌게 되는 W200C 과오돌연변이로 아직까지 보고된 적이 없는 새로운 변이었다. 또한, 환자의 부모와 누나, 형에 대해 돌연변이 보유 여부를 확인한 결과, 환자의 어머니와 누나가 W200C 돌연변이를 가진 보인자로 밝혀졌다.

신성 요붕증은 생후 1-2년 동안 고장성 탈수증이 반복된다[14]. 이 경우 혈중 AVP 농도가 정상이거나 상승되어 있음에도 불구하고 AVP의 항이뇨 효과에 저항성을 보이게 되는데, 드문 경우에 고농도의 AVP나 DDAVP에 반응을 보인다[15]. 환자들은 대개 몹시 보채고 구토를 잘 일으키며 변비, 불규칙한 발열 등의 증상을 보인다. 탈수 상태가 지속될 경우 지능의 저하가 오며, 물만 많이 먹고 영양 섭취가 모자라서 발육장애를 동반할 수 있고 경련이 발생할 수 있으며 사망할 수도 있다[16, 17]. 본 증례에서는 체중 감소와 발육 부전이 관찰되었으나 의식 변화 등 중증의 임상 증상은 없었다.

요붕증의 진단에는 여러 가지 방법들이 시도되어 왔으며 Dashe 등[18]은 7시간 수분 제한 시험을 개발하여 혈청 삼투압과 혈청 삼투압에 대한 요 삼투압의 비를 가지고 결정하였다. 이 방법은 소아에서는 불편한 점이 있어 Frasier[19] 등이 소아에서 수분 제한시험을 단순화시킨 새로운 방법을 개발하였다. 즉 7시간 수분 제한 후 요 삼투압이 450 mOsm/kgH₂O 이상이고 요와 혈청 삼투압의 비가 1.5 이상이거나, 이 비가 수분 제한 전에 비해 1 이상 증가된 경우 정상반응으로 판단하였다. 본 증례의 경우 수분 제한 후에도 요 삼투압이 220 mOsm/kgH₂O로 낮았고, 요와 혈청 삼투압 비 역시 0.73으로 비정상 값이 나와 요붕증을 의심할 수 있었다.

선천성 신성 요붕증에 대한 치료는 충분한 수분 공급과 저염식, 저단백식이를 하고 thiazide계 이뇨제를 사용하나 어린 소아의 경우는 이런 식이요법이 힘들며 이뇨제에 효과가 없는 경우가 있어 일반적인 방법으로 조절이 되지 않는 경우가 많다. 프로스타그란딘 E2가 바소프레신의 2차 전령인 cyclic AMP의 작용을 억제하므로, 근래에는 indomethacin, tolmetin sodium 등을 이뇨제와 병용함으로써 보다 나은 결과를 얻고 있다 [20, 21]. 본 증례에서는 이뇨제 단독 사용으로 높은 혈청 삼투압과 전해질 불균형이 호전되는 효과를 보였다.

유전자 치료에 대해서는 여러 시도가 이루어져 왔다. Kobilka 등과 Wess 등은 키메라 수용체를 동반핵산전달감염(cotransfection)을 통하여 수용체 기능의 회복을 시도함으로써 기능을 보충할 수 있도록 고안하였다[22]. 비록 회복되는 비율이 낮지만 이러한 시도들이 신성 요붕증에서 유전자 치료의 가능성을 제시한다고 볼 수 있을 것이다. 그러나 일반적인 치료들과 비교하여 더 나은 효과가 있을 지에 대해서는 여전히 의문이 남아 있는 상태이다.

본 증례와 같이 지속되는 불규칙한 발열, 발육 부진을 나타내고 가족력상 의심되는 증상을 보이는 환아에게 전해질과 삼투압을 측정하고, 이상이 나타날 때 유전자 검사를 시행하여 조기 진단하고 치료를 개시하면 탈수 상태의 지속으로 인한 지능 저하나 발육 장애 등을 예방할 수 있을 것이다.

한 글 요 약

저자들은 불규칙한 발열은 주소로 내원한 5개월 된 어린 영아에서 유전자 검사를 통하여 선천성 신성 요붕증을 조기 확진하였으며 thiazide 치료에 반응을 보였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lieburg AF van, Knoers NVAM, Monnens LAH. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1958-64.
- 2) Birnbaumer M, Seibold A, Gilbert S, Ishido M, Barberis C, Antamarian A. Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature* 1992;357:333-5.
- 3) Seibold A, Brabet P, Rosenthal W, Birnbaumer M. Structure and chromosomal localization of the human antidiuretic hormone receptor gene. *Am J Hum Genet* 1992;51: 1078-83.
- 4) Birnbaumer M, Gilbert S, Rosenthal W. An extracellular congenital nephrogenic diabetes insipidus mutation of the vasopressin receptor reduces cell surface expression, affinity for ligand, and coupling to the Gs/adenyl cyclase system. *Mol Endocrinol* 1994;8:886-94.
- 5) Knoers NVAM, Deen PMT. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatric nephrol* 2001;16:1146-52.
- 6) Savarese TM, Fraser CM. In vitro mutagenesis and search for structure-function relationships among G-protein-coupled receptors. *Biochem J* 1992;283:1-19.
- 7) Albertazzi E, Zanchetta D, Barbier P, Faranda S, Frattini A, Vezzoni P. Nephrogenic diabetes insipidus functional analysis of new AVPR2 mutations identified in Italian families. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1033-43.
- 8) Schoneberg T, Schultz A, Biebermann H, Gruters A, Grimm T, Hubschmann K. V2 vasopressin receptor dysfunction in nephrogenic diabetes insipidus caused by different molecular mechanisms. *Hum Mut* 1998;12: 196-205.
- 9) Pasel K, Schulz A, Timmermann K, Linneman K, Hoeltzenbein M, Jaaskelainen J. Functional characterization of the molecular defects causing nephrogenic diabetes insipi-

- 10) Postina R, Ufer E, Pfeiffer R, Knoers NVAM, Fahrenholz F. Misfolded vasopressin V2 receptors caused by extracellular point mutations entail congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Mol Cell Endocrinol* 2000;164:31-9.
- 11) Mo EH, Nam IH, Chung MJ, Yu JH. A case of congenital partial nephrogenic diabetes insipidus. *Korean J Med* 2002;45:902-5.
- 12) Cheong HI. A molecular genetic study of X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *Seoul J Med* 1994;35:99-104.
- 13) Cheong HI, Park HW, Ha IS, Moon HN, Choi Y, Ko KW, Jun JW. Six novel mutations in the vasopressin V2 receptor gene causing nephrogenic diabetes insipidus. *Nephron* 1997;75:431-7.
- 14) Bichet DG. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney* 1996;49:1706-11.
- 15) Sadeghi H, Robertson GL, Bichet DG, Innamorati G, Birnbaumer M. Biochemical basis of partial nephrogenic diabetes insipidus phenotypes. *Mol Endocrinol* 1997;1:1806-13.
- 16) Zimmerman D. Diabetes insipidus in pediatrics. In: Meikle AW, editor. Hormone replacement therapy. Totowa: Humana Press, 1999:3-38.
- 17) Robertson GL. Antidiuretic hormone: Normal and disordered function. In: Klibanski A. editor. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2001;30:671-94.
- 18) Dashe AM, Cramm RE, Crist CA, Habener JF, Solomon DH. A water deprivation test for the differential diagnosis of polyuria. *JAMA* 1963;185:699-703.
- 19) Fraiser SD, Kutnik LA, Schmidt RT, Smith FG Jr. A water deprivation test for the diagnosis of diabetes insipidus in children. *Am J Dis Child* 1967;114:157-60.
- 20) Ubertk M, Dechaux M, Grillot M, Seligmann R, Pavlovitch H, Loirat C, Sache C. Renal prostaglandin E2 in nephrogenic diabetes insipidus; Effects of inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin. *J Pediatrics* 1980;97:476-8.
- 21) Chevalier RL, Rogol AD. Tolmetin sodium in the management of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatric* 1982;101:787-9.
- 22) Mariel Birnbaumer. Vasopressin receptor mutations and nephrogenic diabetes insipidus. *Archeves of Medical Research* 1999;30:465-74.