

## WT1 유전자 돌연변이에 의해 선천성 가로막 탈장이 동반되고 조기 신부전이 초래된 선천성 신증후군 1례

관동대학교 의과대학 소아과학교실, 외과학교실\*, 병리학교실†

박용준 · 오진원 · 최경민 · 김병길 · 이종인\* · 송지선†

= Abstract =

### Early Onset Renal Failure in Congenital Nephrotic Syndrome associated with Congenital Diaphragmatic Hernia by WT1 Gene Mutation

Yong Jun Park, M.D., Jin Won Oh, M.D., Kyong Min Choi, M.D.,  
Pyung Kil Kim, M.D., Jong In Lee, M.D.\* and Ji Sun Song, M.D.†

*Departments of Pediatrics, Surgery\* & Pathology†,  
Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea*

We experienced a female neonate with congenital nephrotic syndrome (CNS) associated with congenital diaphragmatic hernia (CDH). Because of the rare combination of two conditions, we report this case with literature review. CDH was found immediately after birth and emergency operation was done for hernia repair. But on the next day, generalized edema and oliguria(0.59 mL/kg/hour) was found and her blood chemistry showed hypoalbuminemia (1.6 g/dL), increased BUN (27.7 mg/dL) and serum creatinine( 1.8 mg/dL) along with heavy proteinuria (4+). We started albumin infusion with a bolus of intravenous furosemide. We suspected the neonate had congenital nephrotic syndrome and her 24hr urine protein was 1,816 mg/day. In spite of immunosuppressive therapy, the nephrotic syndrome and renal failure progressed. We started peritoneal dialysis on the day of life 22 but it was not satisfactory. She was complicated by intracranial hemorrhage and multi-organ failure and expired at 34 days of age. Kidney necropsy was performed which showed diffuse mesangial sclerosis (DMS). Her chromosome study revealed 46, XX and her gene study revealed a heterozygous missense mutation, Arg366His, in Wilms tumor suppressor gene (WT1). This case deserves attention on account of the 4th case of CNS with CDH revealing the Arg366His mutation in the WT1 gene andG the 1st case of early onset renal failure without male pseudohermaphroditism and Wilms tumor with CNS, CDH and the Arg366His mutation in the WT1 gene. So, this report gives support to the hypothesis that Arg366His mutation in the WT1 gene can result in CNS and CDH. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2009;13:84-91**)

**Key Words :** WT1, Congenital nephrotic syndrome, Congenital diaphragmatic hernia, Diffuse mesangial sclerosis

접수 : 2009년 3월 3일, 수정 : 2009년 3월 17일

수정 : 2009년 4월 9일

책임저자 : 김병길, 경기도 고양시 화정동 697-24

관동대학교 의과대학 소아학교실

Tel : 031)810-5436 Fax : 031)969-0500

E-mail : pkkim@kwandong.ac.kr

서    론

선천성 신증후군(congenital nephrotic synd-

rome, CNS)은 출생 후 3개월 이내에 발병된 신증후군이다[1]. 전체의 세계적 유병률은 아직 통계적으로 알려져 있지 않으며 모든 선천성 신증후군의 약 반수를 차지하는 Finnish형만이 핀란드에서 통계적으로 알려져 있으며 그 발병률은 생존 출생아 8,200명당 1명꼴로 알려져 있다[2].

선천성 가로막 탈장(congenital diaphragmatic hernia, CDH)은 출산 2,000-3,000명 중 1명의 발생률과 60% 이상의 사망률을 보이는 신생아기 중요 선천성 기형 중의 하나이다[3, 4].

그러나 이 두 질환이 함께 존재한 경우는 국내는 물론 세계적으로도 드물다. 특히, 비뇨생식기 및 복강 내층 발생과정에 관여하는 것으로 알려진 Wilms' tumor suppressor gene (WT1)[5]에 돌연변이가 확인된 예에서는 Denys-Drash 증후군에 선천성 가로막 결손을 동반한 3례[68]와 Frasier 증후군에 동반된 선천성 가로막 탈장 1례[3]가 보고되었다. 본 예에서도 WT1 유전자에 돌연변이가 확인되었으며 선천성 신증후군에 선천성 가로막 탈장이 동반되었다. WT1 유전자중에서도 Arg 366His 과오 돌연변이를 보였으며 이러한 예 중에 조기 신부전을 보인 2번째 예이며 이에 더해 선천성 가로막 탈장까지 동반된 예로는 첫번째 예이다[8]. 이에 저자들은 문헌 고찰과 함께 본 증례를 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 아 :** 전○○ 아기, 생후 1일, 여아

**주 소 :** 불규칙 호흡, 미숙아

**현병력 :** 재태기간 34주 6일에, 출생 체중 2,110 g (태반무게 950 g)으로 자연질식분만으로 출생하였으며, 아프가 점수 1분 7점, 5분 8점이었고 출생시 불규칙 호흡 및 태변착색 보여 신생아 중환자실에 입원하였다.

**가족력 :** 신장 질환 등 특이 사항 없었다.

**과거력 :** 개인의원 산부인과에서 시행해온 산전진찰에서는 출생 1개월 전부터의 양수과소증만을 발

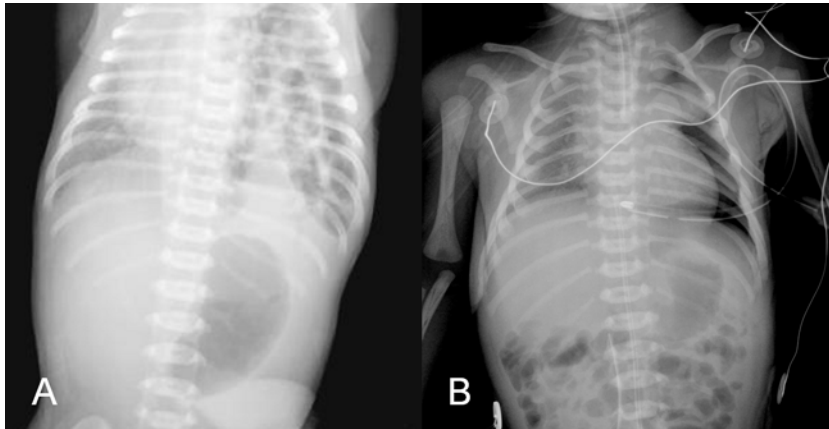
견하였을 뿐 선천성 가로막 탈장에 대한 언급은 없었다.

**진찰 소견 :** 체온 37.4°C, 맥박 152/분, 호흡수 52/분이었으며 두위 30 cm (10-25 percentile), 신장 47.5 cm (75 percentile), 체중 2,110 g (25-50 percentile)였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료한 상태였으며 흉부 청진상, 우측 폐부의 호흡음은 거칠었으며 악설음은 들리지 않았으나 좌측 폐부에서 호흡음이 소실되어 있었고 장음이 청진되었다. 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 진찰상 주상복(scaphoid abdomen) 모양을 하고 있었고 장음이 감소되어 있었다.

**검사 소견 :** 출생 당시 검사상, 백혈구 28,200/ $\mu$ L, 혈색소 17.6 g/dL, 헤마토크릿 52%, 혈소판 361,000/ $\mu$ L, C-반응성 단백질은 0.02 mg/dL, 혈중요소질소/크레아티닌 6.3/0.8 mg/dL, 총단백/알부민 4.1/2.4 g/dL, 총콜레스테롤 176 mg/dL, AST/ALT 120/14 Na/K/Cl 134/5.2/105 mmol/L, 요 비중 1.015, PH 6.0, 단백 4+, 잠혈 4+, 적혈구 5-10/HPF, 백혈구 3-5/HPF였다. 생후 첫 날 TORCHS검사는 음성이었다. 혈액배양검사에서도 균이 동정되지 않았다.

**방사선 소견 :** 출생 직후 시행한 흉부 X선 검사에서 좌측 흉부의 폐 실질 음영은 거의 보이지 않고 장관 음영만이 보였으며 우측으로 종격 이동 소견이 있었다(Fig.1A). 응급 가로막 탈장 교정 수술 후 바로 시행한 흉부 X선 검사에서 좌측 흉부에서 보이던 장관 공기 음영은 보이지 않고 우측으로의 종격 이동 소견이 호전되었으며 장관이 있던 좌측 폐에서는 기흉 소견을 보였다(Fig. 1B).

**치료 및 경과 :** 가로막의 좌측 후외측 결손으로 생기는 Bockdalek 탈장으로 진단되어 비위관 삽입, 기관내삽관 및 기계환기를 하였고 이후 심박동, 호흡수, 체온, 혈압, 의식 등 생명징후는 안정된 상태를 보여 바로 소아외과에서 응급으로 가로막 탈장 교정 수술을 시행하였다. 수술을 통해 환자의 탈장된 장을 환원하였고 가로막의 결손부위를 봉합하였으며 흉강삼관술을 시행하였다. 수술 후 호흡보조 및 보존적

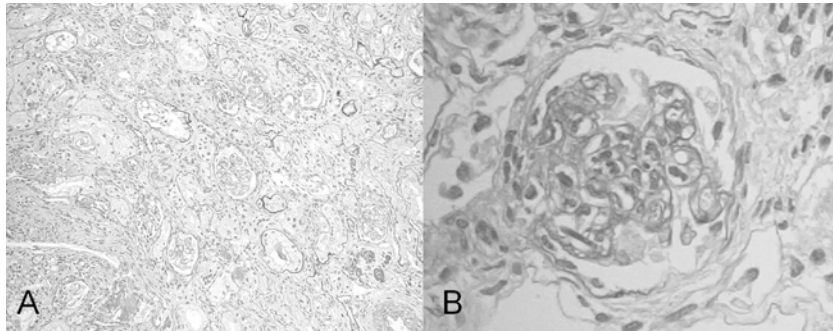


**Fig. 1.** (A) Simple X-ray findings after birth. This figure shows a gasless abdomen except for a gaseous dilatation of single bowel loop in the abdomen and gas pattern of bowel loop in the left hemithorax with mediastinal shifting to the right. (B) Simple X-ray findings after the diaphragmatic hernia repair. This figure shows disappearance of the previous gas pattern of bowel loop in the left hemithorax and the mediastinal shifting to the right and appearance of a pneumothorax in the left hemithorax after thoracostomy.

치료 시행하였으며 생명징후는 안정된 상태 유지되었다. 다음날, 전신부종, 핍뇨(0.59 mL/kg/시간)가 나타났고 저알부민혈증(1.6 g/dL), 고노소질소혈증(27.7 mg/dL), 고크레아티닌혈증(1.8 mg/dL), 단백뇨(4+) 보여 혈청 알부민을 공급하고 이뇨제를 투여하였다. 생후 4일째 기관내삽관을 제거하였다. 생후 5일째 시행한 심초음파에서 경한 심방결손 외에 특이 소견 보이지 않았으며 복부초음파에서도 특이 소견 보이지 않았다. 뇌 초음파 검사에서는 출혈 소견은 보이지 않았으나 뇌실주위 경한 에코 증가 소견이 보였다. 생후 8일째, 핍뇨, 전신부종, 단백뇨(4+), 저알부민혈증(1.3 g/dL), 고노소질소혈증(30.9 mg/dL), 고크레아티닌혈증(1.5 mg/dL)은 더 악화되었고 24시간 뇨 검사에서 총단백 1,816 mg/일 보여 선천성 신증후군 진단 하에 스테로이드(Deflazacort)와 Cyclosporin를 투여하기 시작하였으나 투여 3일 만에 위출혈 부작용 보이고 혈중백혈구증가(46,000/ $\mu$ L), 프로트롬빈시간(INR 1.5)증가, aPTT (53 sec) 증가, Fibrinogen (103 mg/dL), D-Dimer (2610 ng/dL) 증가 보이는 등 폐혈증, 파종성혈관내용고증후군(DIC) 동반이 의심되어 스테로이드 투여를 중단

하였다. 생후 22일째, 핍뇨(0.19 mL/kg/시간), 고노소질소혈증(40.3 mg/dL), 고크레아티닌혈증(3 mg/dL) 악화되고 복수, 폐부종, 흉막삼출까지 동반되는 등 신증후군 및 신부전 진행되어 복막투석 시작하였다. 투석 첫날은 1.5% 투석액을 회당 100 mL씩 1시간마다 복막 투석을 시행하였다. 투석 4일째 혈중노소질소 28.3 mg/dL, 혈청 크레아티닌 2.3 mg/dL으로 호전 양상 보이던 중, 복막 투석 도관 부위로 투석액이 새어 나와 회당 투석액 투여량을 점차 줄여 30mL까지 줄여서 투입할 수 밖에 없었으며 결국 투석 8일째 혈중노소질소 45.2 mg/dL, 혈중 크레아티닌 2.8 mg/dL까지 다시 상승하였다. 뇌 컴퓨터단층촬영에서 뇌실내출혈, 지주막하출혈, 경막하출혈, 뇌내출혈이 합병되면서 다기관부전(Multiorgan failure) 지속되다 생후 34일째 사망하였다. 사후에 보호자의 승인 하에 사후신생검(necropsy)를 시행하였다. 염색체 검사에서 정상소견(46,XX)을 보였고 사후 신장조직에서 시행한 유전자 검사에서 Arg366His in WT1 과 돌연변이를 보였다.

**병리학적 소견 :** 사망 후 시행한 신장 조직 검사 상 광학현미경에서 113개의 사구체가 포함되었으며,

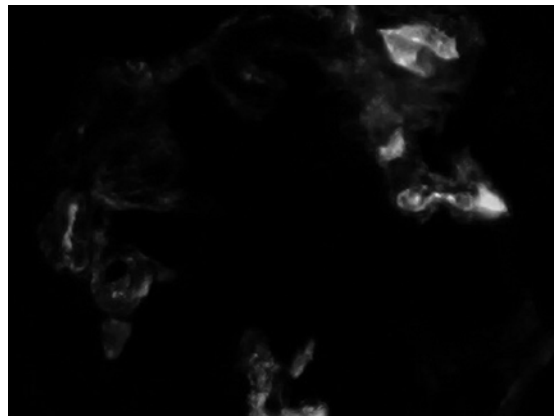


**Fig. 2.** Light microscopic findings. (A) Most glomeruli show global or segmental collapse. The tubular lumens contain eosinophilic casts. There is interstitial fibrosis with tubular atrophy (PAS stain,  $\times 200$ ). (B) The glomerulus discloses mesangial expansion with obliteration of the capillary lumens and segmental adhesion to Bowman's capsule (PAS stain,  $\times 400$ ).

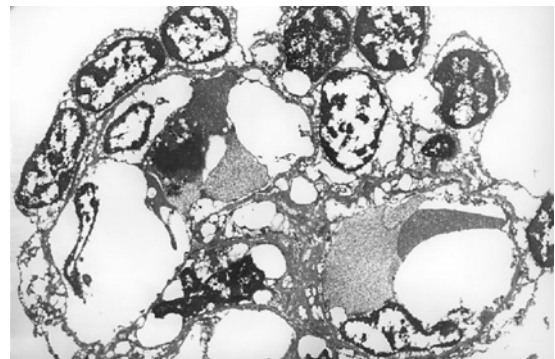
대부분의 사구체가 허탈이나 수축을 보여 모세혈관 내강이 폐색되었고, 일부 사구체에서 맥관막의 확장 과 분절성 유착을 보였다. 내장상피세포는 종종 증식 되어 있었다. 세뇨관은 흔히 변성되고, 내강에 호산 성 원주를 담고 있었다. 세뇨관 위축과 간질 섬유화 도 동반되었다(Fig. 2). 면역형광현미경에서는 경화 성 분절에서 정도의 IgM과 C3의 침착을 보였다(Fig. 3). 전자 현미경에서 관찰된 사구체 구조는 대부분 허탈되어 있었고, 기저막은 이중 또는 다중 층화되어 있었다. 내장 상피 세포들은 과형성과 세포질 내 공포 형성을 보였다(Fig. 4). 이상의 소견은 WT1 유전 자 돌연변이와 연관된 범발성 맥관막 경화증(Dif fuse mesangial sclerosis, MDS)에 해당하다고 생각 되었다.

### 고 찰

선천성 신증후군은 생후 3개월 이내에 발병하는 경우를 선천성 신증후군이라 하고 그 이후에 발병하는 경우를 영아형 신증후군(Infantile nephrotic syndrome)으로 나누기도 한다. 비록 선천성 신증후 군의 유전학적 원인이 일부 밝혀지고 있으나 임상적 인 발현 정도, 치료 성과 및 예후 면에서 각 발현 시 기별로 확인한 차이를 보이고 있기 때문에 이러한 정



**Fig. 3.** Immunofluorescent findings. Mesangial mild IgM deposits are present in the sclerotic segments.



**Fig. 4.** Electron microscopic findings. The glomerular basement membranes are thin. The visceral epithelial cells show hyperplasia with cytoplasmic vacuolations and loss or degeneration of foot processes ( $\times 2,500$ ).

의에 이론적 근거가 되고 있다[1].

최근 원인과 관련된 유전자 결함이 밝혀짐에 따라 크게 일차성과 이차성 신증후군으로 분류하고 이차성 신증후군을 다시 Nephtrin 유전자 돌연변이(NPHS1, Finnish형 CNS), Podocin 유전자 돌연변이(NPHS2), WT1 유전자 돌연변이(Danys-Drash 증후군, Frasier 증후군, WAGR 증후군, isolated CNS), Lamb2 유전자 돌연변이(Pierson 증후군, isolated CNS), PLCE1 유전자 돌연변이, LMX1B 유전자 돌연변이(nail-patella syndrome), Lamb3 유전자 돌연변이(Herlitz junctional epidermolysis bullosa), 미토콘드리아 근병증, 아직 유전자 결함이 밝혀지지 않은 뇌 또는 다른 부위 기형을 동반한 선천성 신증후군 등으로 나누기도 한다[1].

CNS와 CDH가 함께 존재한 경우는 국내는 물론 세계적으로도 드물다. 최근 분자유전학의 발전에 따라 이 두 질환이 함께 존재하는 데에 관여할 것으로 추정되는 유전자 돌연변이가 제시되고 있다. 그 대표적인 예가 Wilms' tumor suppressor gene (WT1) 돌연변이이다. WT1은 비뇨생식기 및 복강 내층 등 중피 발생과정에 관여한다는 보고[5]와 WT1을 불능화시킨 쥐에서 신장과 생식선이 결여되고 가로막 탈장, 심실 발육부전, 심장막 출혈을 보였다는 실험 보고가 있어 이를 이론적으로 뒷받침해준다[7]. 실제로 WT1 돌연변이가 확인된 예들 중, Denys-Drash 증후군에 선천성 가로막 결손이 동반된 3례[68], Frasier 증후군에 동반된 선천성 가로막 탈장 1례[3]가 보고되었다.

국내에서 선천성 가로막 탈장과 선천성 신증후군이 동반된 예는 2006년 Cho 등[7]에 의해 발표되었다. 국내에서는 선천성 신증후군만으로도 그 보고 예가 많지 않았다. 3개월 이전에 발생한 신증후군은 15례가 있었으며 이중 조직 소견이 확인된 예는 9례였으며, 구체적으로 DMS 5례, 매독균에 의한 2차성이 3례, Finnish형이 1례 보고되었다[9-19]. 그 밖에 선천성 신증후군의 정의를 적용할 수 없는 특수한 경우로서, 선천성 신증후군의 가족력이 있어 시행한 산전

양수 내 알파태아단백(Alpha Feto-Protein) 검사에서 고위험군으로 나와 임신 21주에 임신 종결 후 부검으로 확진된 1례가 있었다[20].

진단과 관련하여 고려할 점으로 요 단백질량, 혈청 알부민량, 임상 증상, 신 기능, 태반 무게, 신장의 기형, 신 생검, 유전학적 분석, 산전 유전자 검사가 있다[1].

태반무게와 관련하여, 태반무게가 출생체중의 25% 이상을 차지할 때 이를 거대태반이라 하고 NPHS1의 주요 특징인 것으로 알려져 있으나 이 또한 다른 형태의 선천성 신증후군에서도 관찰 될 수 있다고 한다[1]. 본 증례의 경우도 태반의 무게가 950 g으로 출생체중의 45%에 이르러 NPHS1에 가까우나 다른 형태의 선천성 신증후군에서도 나타날 수 있어 중요한 감별점이 되지는 못하였다.

신장의 기형은 원인적 진단의 한 단서가 될 수 있다는 점에서 중요한 의미가 있다. 그 예로, 생식기의 기형이 있을 경우 WT1 유전자 돌연변이 질환들을 의심해 볼 수 있고 눈의 결함이 동반되어 있을 경우 LAMB2 유전자 돌연변이 질환을 의심해 보아야 하며 신경학적 장애를 보일 시에는 Mowat-Galloway 증후군을 의심해 보아야 한다[1]. 본 증례의 경우 동반된 신장의 기형으로 선천성 가로막 탈장이 있었으며 선천성 신증후군에 선천성 가로막 탈장이 동반된 예는 앞서 언급한 WT1 유전자 돌연변이와 연관된 Danys-Drash 증후군 3례와 Frasier 증후군 1례가 있었다. Denys-Drash 증후군은 남성 가성반음양증, 영아기에 DMS로 시작하는 진행성 사구체병증, Wilms 종양을 특징으로 하고 Frasier 증후군은 남성 가성반음양증, 보통 유아기에 국소성 분절성 사구체 경화증으로 시작하는 진행성 신증후군, 성선모세포종을 특징으로 한다[3, 7, 21]. Habib 등은 DMS에 부합하는 특징적인 사구체 병변을 공통적인 denominator로 삼고, Wilms 종양과 남성가성반음양증 중 한가지 만을 보이는 환자도 DDS로 진단할 것을 주장한 바 있다[17]. 본 증례의 경우도 WT1 유전자 돌연변이와 선천성 가로막 탈장이 동반되어 있었고 신

생아기에 범발성 맥관막 경화증으로 시작하였으며 급성 신부전으로 빠르게 진행한 사구체병증이라는 점에서 앞서 보고된 Danys-Drash 증후군과 유사하나 남성 가성반음양증, Wilms 종양이 동반되어 있지 않다는 점에서 다르다.

신 생검은 예전에 비하여 원인과 관련한 진단적 의의는 감소하였으나 치료 및 예후와 관련하여서는 아직 유용하다 할 수 있다. 이에 대한 근거로 특정 유전적 결함이 맥관막 증식성 신증, 국소분절사구체경화증, 미세변화형신증후군, 범발성맥관막경화증 등 여러 형태의 사구체 병변을 일으킬 수 있다는 점을 들 수 있다. 또한 요관의 확장과 간질의 섬유화 및 염증화와 같은 비사구체성 소견들은 단백뇨 질량의 모든 형태에서 보일 수 있다고 한다. 반면 신 생검을 통해 얻은 사구체 경화증과 간질의 섬유화의 중증도에 관한 정보는 치료 전략을 세우는 데 유용하다[1]. 본 증례의 경우, 사후 신장 조직 검사에서 대부분의 사구체가 허탈과 수축을 보였고 일부 사구체에서 맥관막의 확장과 분절성섬유화 및 유착이 관찰되었다. 사후 조직 검사인 점을 감안하여야겠지만 세뇨관의 많은 부분이 변성되거나 위축되어있고 간질 섬유화도 동반되어 있어 이미 만성 변화가 진행되고 있다고 생각되었다. 본 예에서처럼 WT1 유전자 돌연변이가 있는 경우 신장의 조직학적 소견은 대부분 DMS를 보인다고 알려져 있다[1]. 본 예에서는 대부분 허탈이나 위축되어 있어 DMS의 전형적인 특징인 미만성 맥관막의 확장이 뚜렷하게 관찰되지는 않았으나 사구체의 분절성 섬유화와 유착이 일부에서 관찰되고 세뇨관과 간질의 만성변화로 미루어 DMS가 진행된 상태로 해석하였다. DMS는 임상적으로는 isolated DMS와 Danys-Drash 증후군으로 나타나며 다른 일차성 선천성 신증후군과 마찬가지로 치료에 있어서 신장이식 외에 치료법이 없고 예후에서도 3세 이전에 말기 신부전으로 신속히 진행되는 특징을 갖고 있다[17]. 본 예의 경우도 초기 신부전이 나타나는 등 DMS에 부합하는 임상 양상을 보였다.

최근, 유전학적 분석은 정확한 선천성 신증후군의

진단을 위한 최상의 방법으로 알려졌다. 유전적 정보는 치료 및 예후의 평가, 가능한 관련 증상에 대한 추적관찰, 가족에 대한 유전학적 상담에 도움을 줄 수 있다[1]. 2007년 Hinkes 등이 유럽에서 영아기 신증후군의 가족력이 있는 80 가족의 89명의 환자를 대상으로 유전자 돌연변이를 분석을 한 결과 NPHS1가 22.5%, NPHS2가 37.5%를 차지하였다. 그 중에서도 NPHS1 유전자 돌연변이는 선천성 신증후군 환아에서만 발견되었다[22]. 이에 따라, 모든 선천성 신증후군 환아, 특히, 선천성 신증후군의 가족력이 있는 환아에서 NPHS1 and NPHS2 유전자 돌연변이 유무를 분석해야 한다는 주장이 설득력을 얻고 있다[1]. 반면, 가족력과 상관없이 특정 임상형을 보인 선천성 신증후군 환아군을 대상으로 한 유전자 돌연변이의 검사에서는 특정 유전자 돌연변이가 높게 나왔다. 특히, 본 증례와 관련하여 WT1 유전자 돌연변이의 경우, 앞서 언급한 Hinkes의 보고에서는 WT1 유전자 돌연변이는 3.8%를 차지하였지만[22] Muller의 보고에서는 DDS로 진단 받은 34명의 환자들을 대상으로 시행한 WT1 유전자 돌연변이 유무 검사에서 모두 양성을 보였다[17]. 이에 더해, WT1 유전자 돌연변이중 exon 8에 Arg366His 과오 돌연변이가 앞서 언급한 가로막 탈장에 동반된 DDS 3례 모두에서 확인되어 WT1 유전자의 exon 8에 위치한 Arg366His 과오 돌연변이가 CDH와 CNS 발생에 중요 병인으로 관여할 것이라는 가설 가능케 하였다. 본 증례 또한 동일한 돌연변이를 보여 상기 가설을 지지하는 4번째 증례가 된다는 점에서 중요한 의미가 있다. 단지, Nordenskjold[8] 등은 Arg366His 과오 돌연변이를 갖는 모든 환자가 CDH를 갖지는 않으며 CDH만을 단독으로 갖는 환자에서는 WT1 유전자 돌연변이가 발견되지 않는다고 보고하여 CDH 발생에 관여하는 다른 유전자나 환경적 인자가 더 있을 것으로 추정되며 이를 포함한 구체적 병리기전에 관한 연구가 숙제로 남아있다.

국내에서는 선천성 증후군 환아를 대상으로 특정 유전자 돌연변이 유무 검사를 시행한 증례는 본 증례

에 앞서 총 4례가 보고되었다[7, 17, 23]. 4례 중 3례에서 신조직검사를 시행하였으며 모두 본 증례와 같은 DMS를 보였고 WT1 유전자에 대한 돌연변이 검사 결과에서도 4례 중 3례에서 WT1 유전자 돌연변이가 확인되었다[7, 17, 23]. 확인된 WT1 유전자 돌연변이 중 2례는 exon 8에 Arg366His 과오 돌연변이를 보였고 1례는 exon 9에 Asp396Tyr 과오 돌연변이를 보였다. exon 8에 Arg366His 과오 돌연변이를 보인 3례 중 1례가 본 증례처럼 선천성 가로막 탈장을 동반하였다. 비록 적은 수이지만, 이를 통해 볼 때 국내에서도 WT1 유전자 돌연변이가 선천성 신증후군의 주요 원인일 것으로 추정된다.

일차성 선천성 신증후군의 치료에 있어서 대부분의 소아기 신증후군과 다른 가장 큰 특징은 스테로이드와 면역억제제 투여에 의해 관해되지 않는다는 점이다. 따라서 가능한 처치의 대부분은 보존적 요법이고 치료로서는 신이식이 유일하다[1].

지금까지 문헌 고찰을 통해, 본 예는 세계적으로 선천성 신증후군에 선천성 가로막 탈장이 동반된 드문 예이자 WT1 유전자의 Arg366His 과오 돌연변이가 DDS와 CDH의 발생에 병인으로 관여할 것이라는 가설을 지지하는 4번째 증례라는 점에서 중요한 의미가 있으며 추후 다른 유전자나 환경적 인자 개입 가능성을 포함한 구체적 병리기전에 대한 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각한다.

## 요 약

저자들은 선천성 가로막 탈장을 동반한 선천성 신증후군 신생아에서 WT1 유전자 돌연변이와 범발성 맥관막 경화증으로 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 본 여아는 출생 직후 선천성 가로막 탈장이 발견되어 응급 교정수술을 받았고 전신부종, 핏뇨, 단백뇨, 저알부민혈증, 고뇨소질소혈증, 고크레아티닌혈증이 지속되어 선천성 신증후군에 의한 조기 신부전으로 진단되었다. 생후 22일째부터 복막투석 시작하였으나 뇌출혈과 다기관부전으로 생

후 34일째 사망하였다. 사후 신생검에서 범발성 맥관막 경화증으로 확인되었다. 염색체 검사에서 정상소견(46,XX) 보였고 사후 유전자 검사에서 Arg366His in WT1 과오 돌연변이를 보였다. 본 예는 선천성 신증후군에 선천성 가로막 탈장이 동반된 드문 예로 WT1 유전자의 Arg366His 과오 돌연변이가 DDS와 CDH의 발생에 병인으로 관여할 것이라는 가설을 지지하는 4번째 증례라는 점에서 중요한 의미가 있다.

## 감사의 글

신조직에서 유전자 돌연변이 검사를 도와주신 서울대학교 정해일 교수님께 심심한 감사를 표합니다.

## References

- 1) Jalanko H. Congenital Nephrotic Syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007; in press.
- 2) Huttunen NP. Congenital Nephrotic Syndrome of Finnish Type. Study of 75 Patients. *Arch Dis Child* 1976;51:344-8.
- 3) Slavotinek AM. Single Gene Disorders associated with Congenital Diaphragmatic Hernia. *Am J Med Genet* 2007;145C:172-83.
- 4) Robinson PD, Fitzgerald DA. Congenital Diaphragmatic Hernia. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007;8:323-34.
- 5) Denamur E, Bocquet N, Baudouin V, Da Silva F, Veitia R, Peuchmaur M, et al. WT1 Splice-Site Mutations are rarely associated with Primary Steroid-Resistant Focal and Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2000;57:1868-72.
- 6) Devriendt K, Deloof E, Moerman P, Legius E, Vanhole C, de Zegher F, et al. Diaphragmatic Hernia in Denys-Drash Syndrome. *Am J Med Genet* 1995;57:97-101.
- 7) Cho HY, Lee BS, Kang CH, Kim WH, Ha IS, Cheong HI, et al. Hydrothorax in a patient with Denys-Drash Syndrome associated with a Diaphragmatic Defect. *Pediatr Nephrol* 2006;

- 21:1909-12.
- 8) Antonius T, van Bon B, Eggink A, van der Burgt I, Noordam K, van Heijst A. Denys-Drash Syndrome and Congenital Diaphragmatic Hernia: Another Case with the 1097G >A(Arg366His) Mutation. *Am J Med Genet* 2008;146A:496-9.
  - 9) Hwang HO, Lee KS, Shin MJ, Kang SC, Kim KH. A Case of Congenital Nephrotic Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1977;20(10):768.
  - 10) Chai SK, Kim CJ, Lee SW, Shin SM, Ahn CI. A Case of Congenital Syphilitic Nephrotic Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1978;21:471-6.
  - 11) Park HS, Choi GJ, Park CM. A Case Report of Congenital Nephrotic Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1980;23:413-6.
  - 12) Kim HS, Park SK, Shin DH. A case of Congenital Syphilitic Nephrotic Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1981;24:94-9.
  - 13) Min JS, Shon YK, Lee SW, Kang SC, Park YK, Yang MH. A Case of Finnish Type of Congenital Nephrotic Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1982;25:175-82.
  - 14) Kim KN, Kim KH, Seol IJ, Lee HB, Park CM. A Case of Congenital Nephrotic Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1985;28:931-5.
  - 15) Kang CS, Hwang CH, Kim PK, Jeong HJ, Choi IJ, Choi JH. A Case of Congenital Nephrotic Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1988; 34:627-34.
  - 16) Ha TS, Lee KH, Park BS, Han HS. A Case of Spontaneously Remitted Congenital Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1288-92.
  - 17) Yu JJ, Cheong HI, Lee HS, Choi Y, Jin DK. A Case of Congenital Nephrotic Syndrome due to Diffuse Mesangial Sclerosis. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:415-9.
  - 18) Yoo BW, Cho SM, Kie JH, Jeong HJ, Kim KH. A Case of Microcephaly and Early-onset Nephrotic Syndrome: Galloway-Mowat Syndrome. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2003;7:197-203.
  - 19) Cho SY, Cha SH, Cho BS, Ahn CI, Kim JI, Ko YT. A Case of Congenital Nephrotic Syndrome associated with Renal Venous Thrombosis. *Korean J Nephrol* 1991;10:420-5.
  - 20) Jeong HJ, Kim JH, Park JS, Kim JH, Oh SY, Moon JB et al. A Case of Prenatal Diagnosis of Congenital Nephrotic Syndrome. *Korean J Obstet Gynecol* 2000;43: 1889-93.
  - 21) Holmberg C, Jalanko H, Tryggvason K, Rapola J. Congenital Nephrotic Syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editor. *Pediatric Nephrology*. 4 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 765-77.
  - 22) Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic Syndrome in the First Year of Life: Two Thirds of Cases are caused by Mutations in 4 Genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007;119: e907-19.
  - 23) Hahn H, Cho YM, Park YS, You HW, Cheong HI. Two Cases of Isolated Diffuse Mesangial Sclerosis with WT1 Mutations. *J Korean Med Sci* 2006;21:160-4.