

소아 연령에서 발견된 medullary sponge kidney

인제의대 부산백병원 소아과학교실, 경북대학교 의학전문대학원 소아과학교실*

동아대학교 생명과학과[†], 서울대학교 어린이병원 소아청소년과[‡]

정우영 · 조민현* · 구영란[†] · 임선희[†] · 정해일[‡]

Woo Yeong Chung, M.D., Ph.D.,
Min Hyun Cho, M.D., Ph.D.*,
Young-Ran Gu[†],
Sun-Hee Leem, Ph.D.[†],
and Hae Il Cheong, M.D., Ph.D.[‡]

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Busan
Kyungpook National University School of Medicine*, Daegu
Department of Biological Science[†], Dong-A University, Busan
Seoul National University Hospital[‡], Seoul, Korea

Corresponding Author: Woo Yeong Chung
Department of Pediatrics, Busan Paik Hospital, Inje University, Busan, Korea
Tel: 051-890-6280, Fax: 051-896-4515
E-mail: chungwy@chol.com

본 논문은 (주) LG 생명과학의 연구비 보조에 의해 이루어 졌음

Received: 20 August 2012
Revised: 9 September 2012
Accepted: 16 September 2012

Medullary Sponge Kidney Detected in the Pediatric Age

Purpose: Medullary sponge kidney (MSK) is a rare congenital disease characterized by diffuse ectasia or dilatation of precalyceal collecting tubules. MSK incidence and prevalence in the general population is uncertain and only a few patients are reported especially in the pediatric age. There has been increasing reports of patients with MSK who have other malformative disorders. Also several case reports concerning about etiological association of some genes.

Methods: Collaborative study through nation-wide survey was done to investigate the incidence and etiological association of some genes such as GDNF gene, ATP6V1B1, ATP6VOA4 gene in developing MSK in Korean children.

Results: Four cases of MSK who have various other malformative disorders were collected. There are no mutations of GDNF gene, ATP6V1B1, ATP6VOA4 gene in all patients.

Conclusion: MSK is one of the very rare diseases in pediatric age. The etiological association of GDNF gene, ATP6V1B1, ATP6VOA4 gene in developing MSK in Korean children is not proved.

Key words: Medullary sponge kidney, Children, GDNF gene, ATP6V1B1 gene, ATP6VOA4 gene

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

Medullary sponge kidney disease (MSK)는 신장 수질 피라미드부위에서 야기되는 희귀질환으로 collecting precalyceal duct의 낭종성 확장(dilatation)과 ectasia 을 특징으로 한다[1]. MSK 환자의 발생 빈도에 대해서는 명확히 알려진 바가 없다. 이는 환자 대부분이 무증상인 상태로 장기간 지내오다가 신결석 등과 같은 다른 질환의 병발에 의해 우연히 진단되는 경우가 많기 때문이다. 대부분 30-40대 이후의 성인 연령에서 보고되어 있으며 5,000-20,000명당 1명의 빈도로 발생하는 것으로 추정되고 있다[2]. 임상증

상들은 고칼슘뇨증, nephrocalcinosis와 신결석, 요 산성화와 농축 장애 등이 흔히 동반된다[3].

MSK의 진단은 주로 배설성 요로촬영술 소견에 근거하는데, 특징적인 확장된 collecting tubules 의 linear 'brush-like' striations 을 볼 수 있다. 확장된 집합관의 변화가 신장의 어느 국소 부분에 국한되기도 하며, 전체 신장에 광범위하게 퍼져 있기도 한다[4]. 대부분의 환자들은 유전적으로는 산발적인 경향을 나타내고 있으며, 드물게 상염색체 우성 유전의 유전양상을 가지는 환자들도 보고되었다[5, 6].

소아 청소년 연령에서의 발생 빈도에 대해서는 거의 알려진 바가 없으며, 국내에서도 소아를 대상으로 한 연구는 아직 없다. 연구자들은 국내 소아신장학회 회원들을 대상으로 MSK 환자의 전수 조사를 실시하였고 현재까지 문헌상으로 보고된 관련 유전자들에 대한 조사를 실시하였다.

대상과 방법

1. 대상

Medullary Sponge Kidney Disease (MSK)로 진단을 받아 이미 치료 중에 있는 20세 이하의 소아 청소년 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자는 대한소아신장학회 협연이사를 통하여 전국의 소아신장학회 회원을 대상으로 공개적으로 모집하였다.

2. 방법

MSK의 발생 원인 중에서 문헌상으로 가장 많이 보고되어 있는 GDNF gene, ATP6V1B1, ATP6V0A4 gene 검사를 실시하였다.

1) Preparation of Genomic DNA from Peripheral Blood Lymphocytes and Buffy Coat

SNP와 frameshift의 PCR 분석을 위해 총 12개의 혈액 또는 DNA samples을 얻었다. 혈액샘플의 경우 400 uL의 혈액에서 QIAamp DNA Blood Mini Kit(Qiagen, Chatsworth, CA)를 사용하여 genomic DNA를 추출하여 PCR 분석을 진행하였고, DNA sample의 경우에는 바로 PCR 분석에 사용하였다.

2) Primer Constructions for SNPs and Frameshift

ATP6V0A4 (NM_020632.2), ATP6V1B1 (NM_001692.3),

그리고 GDNF (NM_000514.3)의 gDNA 서열은 NCBI 사이트에서 확인하여 사용하였다. 실험에 사용된 primer들은 모두 NCBI 사이트의 DNA 서열을 기초로 하여 Primer3 software (<http://frodo.wi.mit.edu/>) [Rozen and Skaletsky, 2000]를 통해 선택하였다. 다음은 PCR 분석에 사용한 primer의 서열들이다: ATP6V0A4 SNP, F-CCCGGTTGATCATTGTTTGT & R-GCTTTGTTGGCCTTTTCTTC; ATP6V0A4 frameshift, F-CAGCAGGCCTTGAACAAAG & R-AATGGCCTAGCCATGGAAC; ATP6V1B1 SNP, F-GGAGCAAAGCTTGAGTCCTG & R-CGGACCCTCTTCTCCTTACC; GDNF SNP, F-TCCCATACAGGCCAAAAGTC & R-GGACGGTGTITTTCTCTTTGGA.

3) Analysis of SNPs and Frameshift Region

PCR 분석은 100 ng의 genomic DNA과 TaKaRa사의 EmeraldAmp GT PCR Master Mix를 이용하여 시행하였다. PCR 조건은 다음과 같다: GDNF, 94°C for 2 min; 30 cycles of 94°C for 30 sec, 60.4°C for 15 sec, and 72°C for 1 min; 72°C for 7 min, 나머지 SNP와 frameshift, 94 °C for 2 min; 30 cycles of 94°C for 30 sec, 59°C for 15 sec, and 72°C for 1 min; 72°C for 7 min, in a 9700 Thermocycler (Perkin-Elmer, CA, USA). 모든 샘플들은 조건 별로 4번의 PCR을 시행하여 그 product를 모아 에탄올침전과 Gel Extraction kit (Qiagen)를 이용한 gel extraction을 진행하였다. 그 후 Genotech사의 Single pass sequence와 Macrogen사의 standard sequencing를 이용하여 SNP와 frameshift 여부를 확인하였다.

결과

모두 4명의 MSK 환자가 모집되었다. 환자의 성별은 남자 2명, 여자 2명 이었다. 간단한 증례기술은 다음과 같다.

증례 1: 5세된 여자 환자로 산모의 양소과소증과 태아가 microcephaly 있어 출생 후 시행한 신장 초음파 검사에서 발견되었다. 환자는 hemihypertrophy, 2' 심방중격결손, lymphatic capillary venous malformation of both feet, mental retardation 등이 동반되었다. 신장 기능은 정상이며 당뇨가 있다. 공복시 혈당과 HbA1C 는 정상이었다.

증례 2: 4,6세된 여자 환자로 3세 때 우연히 발견되었다. 환자는 무증상으로 지내다가 개인의원에서 복부 초음파

검사를 실시하던 중 우연히 신장 기형을 의심하여 전원 후에 진단되었다. 소변 검사상에서도 이상 소견은 없었으며 현재도 무증상으로 지내고 있다.

증례 3: 18세된 남자 환자로 5세때 원위 신세뇨관 산증으로 진단되었다. 당시 신장초음파 검사에서 nephrocalcinosis 소견을 보였으며 배설성 요로 조영술에서는 MSK의 특징적인 확장된 collecting tubules의 linear 'brush-like' striations 을 볼 수 있다(Fig. 1). 소변 검사, 전해질 검사, 신장 기능 검사 등은 모두 정상 소견이었다. 25-OH Vit D3는 43.47로 정상 범위였으며, 혈청 P 치도 4.2 mg/dL로 정상 범위를 유지하였다. 14세때 심한 limping gait와 무릎 통증으로 인해 정형외과에서 Genu valgum 진단하에 수술적 교정을 실시하였다. 어머니도 같은 정형외과적인 문제가 있었으나, 신장 질환은 없었다. 원위신세뇨관 산증과 심한 하지 골격 이상으로 인해 실시한 PHEX gene 검사결과 57 bp 크기의 pseudoexon이 exon3과 4 사이에서 관찰되었는데 환자에서만 나타났다. p.Thr(ACG)239Met(ATG) heterozygous in FGF exon3도 관찰되었다(Fig. 2). ATP6V1B1, ATP6V0A4 gene 검사 결과는 이상이 없었다. 2년전 부터 2 형 당뇨병이

발생하였으며 중증도의 비만 상태를 보였다. 최종 방문 당시 신기능검사에서 BUN/Cr=22/1.22 였으며 eGFR은 86.6 mL/min/1.73m² 이었다.

증례 4: 27세된 남자 환자로 8.2세때 알레르기 자반증성 신장염을 주소로 내원하여 실시한 신장초음파 검사와 배설성 요로 조영술로 진단되었다. 당시 혈뇨, 단백뇨가 있었으며 기타 혈액학적 검사에서는 이상 소견이 없었다. 6개월 후 부터는 단백뇨와 혈뇨는 사라졌다. 추적관찰 기간동안 실시한 소변 검사에서 고칼슘뇨증이 나타났으나, 혈뇨와 단백뇨는 없었다. 환자는 종종 옆구리 통증과 복통을 호소하였다. 11세때 KUB 초음파 검사상 양쪽 신장 모두에서 신낭종이 관찰되었다(Fig. 3). 소변 검사에서 calcium oxalate가 인지되었다. 최종 방문 당시 24시간 채집뇨 검사에서 oxalic acid 66.36 (16.2-53.3)와 citric acid 288.72 (-150)는 모두 증가되어 있으며, 신기능 검사는 BUN/Cr=13/1.29, eGFR은 76.0 mL/min/1.73m² 이었다. 전해질 검사나 다른 혈액 검사상에는 이상 소견은 없다.

4명의 MSK 환자를 대상으로 MSK의 발생 원인 중에서 문헌상으로 가장 많이 보고되어 있는 GDNF gene, ATP6V1B1

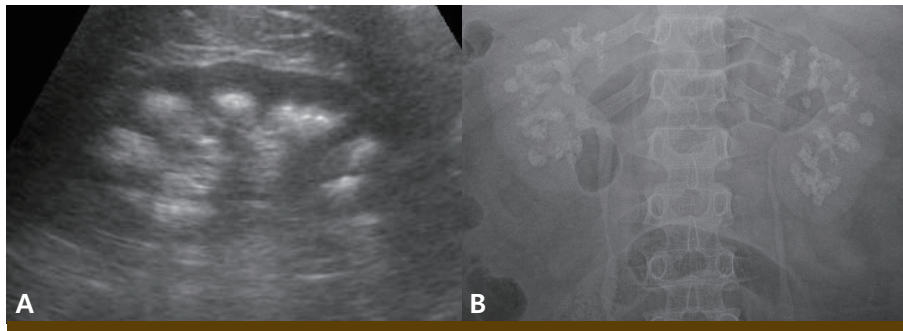


Fig. 1. KUB sonography of case 2 shows diffuse nephrocalcinosis in the medullary area (A). Intravenous urography shows severe bilateral medullary sponge kidney disease. The collecting tubules are dilated, producing a 'bouquet of flowers' appearance (B).

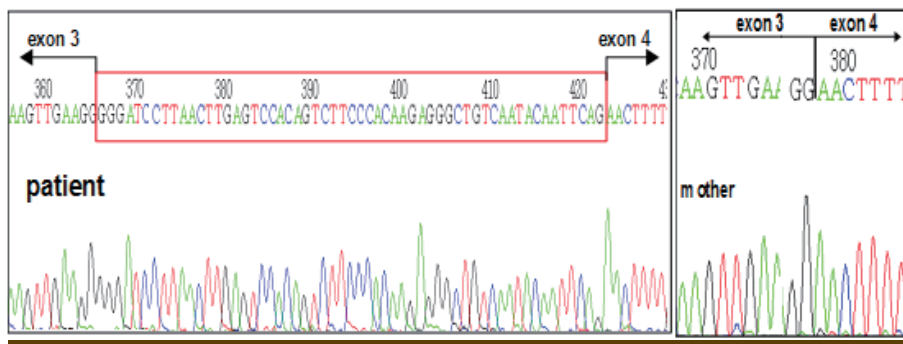


Fig. 2. A hemizygous 57-bp sized pseudoexon between exon 3 and exon 4 in cDNA sequencing of the PHEX gene. Her mother does not have this pseudoexon.

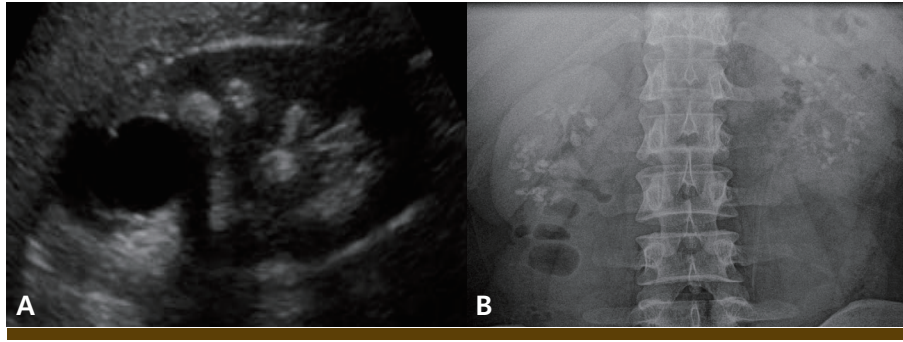


Fig. 3. KUB sonography of case 3 shows diffuse nephrocalcinosis in the medullary area and a renal cyst was also noted (A). Intravenous urography shows the characteristic papillary blush associated with scattered calculi within the dilated collecting tubules (B).

gene, ATP6VOA4 gene 검사를 실시하였다. 모든 환자에서 유전자 이상은 발견되지 않았다.

고찰

소아청소년 연령에서 보고된 MSK 환자는 소수에 불과하다. 이번 소아신장학회를 통한 국내에서의 전수조사에서도 불과 4명의 환자만이 모집되었다. 비록 누락된 환자가 있다하더라도 그 수는 매우 소수일 것으로 생각한다. 앞서 언급했던 바와 같이 소아청소년 연령에서 MSK로 진단된 환자는 모두에서 우연히 발견되었다. 추적관찰 기간 중에 증례 3과 4 환자에서는 nephrocalcinosis와 renal stone이 발견되었다. 본원에서 발견된 환자는 두 명(증례 3, 4)이었다. 증례 3은 원위형 신세뇨관 산증을 이미 앓고 있으므로 nephrocalcinosis가 MSK에 의한 것인지 세뇨관 산증 자체 경과에 의한 것인지의 감별은 어렵다. 증례 4의 경우는 MSK와 흔히 관련이 있다고 알려진 calcium oxalate/phosphate nephrolithiasis 연관 증상이 있었으나 다른 환자들에서는 여전히 MSK를 의심할만한 특이한 증상은 없었다. 증례 1과 2는 배설성 요로 촬영술을 실시하지는 않았다. MSK를 진단하는데 있어서 아직까지 표준 진단으로 확정된 영상의학적 검사는 없다[7]. 연구자들에 따라 MSK로 진단하는데 있어 필요로 하는 배설성 요로 촬영상의 변화 정도에 대한 논란도 있다[8]. 그러나 MSK의 근본적인 진단은 renal papilla의 끝부분에 위치하는 collecting duct의 낭종성 확장과 ectasia를 증명해야 한다. 이런 관점에서 신장초음파 검사만으로 MSK를 진단하기에는 충분하지 못하다. 배설성 요로 촬영술 대신 multidetector-row CT(MDCT)를 이용하여 진단한 증례가 보고되었다[9]. 따라서 증례 1과 2의 경우는 MSK 확진을 위해 추가적인 영상

의학적 검사가 필요하다고 생각한다. 29명의 MSK 환자를 대상으로 한 연구에서 평균 진단 연령은 39세였으며 가장 흔한 증상은 옆구리 통증과 renal colic 이었는데, 증상을 가진 경우는 전체 환자의 31%에 지나지 않았다[7].

MSK의 발생 병인에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다. 과거 MSK는 독립적인 신장의 선천성 기형의 하나로 간주되었으나, 근래 congenital hemihypertrophy, Beckwith-Wiedemann 증후군 등과 같은 다른 기형을 동반하고 있는 환자들에게서도 발견되고 있으며 빈도도 점차 증가하고 있다[10]. 또한 신장의 다양한 developmental anomalies인 마제신, 단일신, 신장 저형성증 그리고 요관 기형을 가진 환자들에서도 MSK의 동반이 관찰되고 있다. 이런 현상들은 MSK가 renal embryogenesis 동안 발생하는 developmental disorder일 가능성을 강력하게 암시하고 있다[1, 2].

2000년 multiple endocrine neoplasia, MSK, RET proto-oncogene mutation 등이 동반된 여자 환자가 보고되면서 MSK 병인의 하나로 유전적 원인의 가능성이 제기되었다[11]. RET와 리간드, 즉 glial cell-derived neurotrophic factor(GDNF)는 신장의 발생과정에 있어서 필수적인 요소이다. Metanephric blastema에 의한 GDNF의 합성과 RET-GDNF의 결합은 요관과 collecting duct의 정상적인 형성 뿐만 아니라 nephrogenesis, morphogenesis, 신장의 성장에도 관여한다[12]. Torregrossa 등[13]은 MSK 환자에서 GDNF 유전자의 2가지 novel variants를 보고하면서 MSK 발생과 연관이 있다고 주장하였다. Carboni 등[14]은 원위 신세뇨관 산증 환자에서 MSK가 동반된 증례를 보고하면서 원위 신세뇨관 산증의 원인으로 알려진 ATP6V1B1, ATP6VOA4 유전자 변이가 MSK의 발생에도 관여한다고 주장하였다. 그러나 Gambaro 등[15]은 이 증례들을 MSK로 진단할 수 있을지에 대한 의문을 제기하였다. 71명의

ADPKD 환자의 15%에서 MSK가 동반되었다는 보고도 있다[16].

문헌상으로 보고된 MSK 환자들은 다양한 동반질환을 가진 경우가 많다. 본 연구에서도 증례 1에서는 hemihypertrophy, 2' 심방중격결손, lymphatic capillary venous malformation of both feet, mental retardation 등이 동반되었다. 증례 3에서는 원위 신세뇨관 산증과 심한 하지 골격 이상이 동반되었다. 임상적인 의미는 불확실하지만 환자에서는 PHEX gene 검사결과 57 bp 크기의 pseudoexon 이 exon3 과 4 사이에서 관찰되었다. 증례 4에서는 양측 신장에서 여러개의 신낭종이 발견되었다.

본 연구에서 지금까지 문헌상으로 MSK의 유전적인 원인으로서의 가능성이 가장 많이 제기된 GDNF, ATP6V1B1, ATP6VOA4 유전자에 대한 분석을 실시하였다. 유전자 분석은 4명의 MSK 환자이외에도 3명의 renal agenesis, 2명의 ADPKD, 2명의 multicystic dysplastic kidney 환자를 포함하여 분석하였다. 그러나 모든 환자에서 GDNF, ATP6V1B1, ATP6VOA4 유전자 이상은 발견되지 않았다. 앞서 언급한 바와 같이 여러 연구자들이 MSK 병인 유전자들을 보고하였으나 모두 단순한 증례 보고의 형식들이다. 그리고 특히 원위 신세뇨관산증을 동반한 증례들이 포함되어 있다. 또한 보고된 증례들에서도 문헌상으로 보고된 다른 유전자에 대한 검사를 실시하지는 않았다. 따라서 MSK 환자들에서 GDNF, ATP6V1B1, ATP6VOA4 유전자 이상의 발현 빈도도 현재로서는 알 수가 없다.

MSK로 진단된 환자들에서 동반된 질환의 종류가 많으며 빈도도 높다는 것은 이 질환의 원인적 발생기전이 복잡적이라는 것을 시사한다. 특히 다양한 종류의 신장 기형이 동반된다는 사실은 유전적인 요인의 가능성과 함께 renal embryogenesis 동안 발생하는 developmental disorder 일 가능성을 강력하게 암시하고 있다고 생각한다.

요약

Medullary sponge kidney disease (MSK)는 신장 수질 피라미드부위에서 야기되는 희귀질환으로 collecting precalyceal duct의 낭종성 확장(dilatation)과 ectasia를 특징으로 한다. MSK 환자의 발생 빈도에 대해서는 명확히 알려진 바가 없으며, 특히 소아 청소년 연령에서는 매우 드물게 발견된다. 연구자들은 국내 소아신장학회 회원들을 대상으로 MSK 환자의 전수 조사를 실시하였고 현재까지 문헌상으로 보고된 관련 유전자들인 GDNF, ATP6V1B1,

ATP6VOA4 유전자에 대한 분석을 실시하였기에 이를 보고하는 바이다.

References

- 1) Gambaro G, Feltrin GP, Lupo A, Bonfante L, D'Angelo A, Antonello A. Medullary sponge kidney (Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease): a Padua Medical School discovery in the 1930s. *Kidney Int* 2006;69:663-70.
- 2) Glassberg KI. Renal dysgenesis and cystic disease of the kidney; in Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ (eds): *Campbell's Urology*, ed 8. Philadelphia, Saunders, 2002, vol 3, chapter 56, pp 1925-94.
- 3) Fabris A, Lupo A, Bernich P, Abaterusso C, Marchionna N, Nouvenne A et al. Long-term treatment with potassium citrate and renal stones in medullary sponge kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1663-8.
- 4) Ginalski JM, Portmann L, Jaeger P. Dose medullary sponge kidney cause nephrolithiasis? *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155:299.
- 5) Copping GA. Medullary sponge kidney: Its occurrence in a father and daughter. *CMAJ* 1967;96:608-11.
- 6) Kuiper JJ. Medullary sponge kidney in three generations. *NY State J Med* 1971;71:2665-9.
- 7) Forstner JA, Taylor J, Browning AJ, Biyani CS. A review of the natural progression of medullary sponge kidney and a novel grading system based on intravenous urography findings. *Urol Int* 2007;78:264-9.
- 8) Palubinskas AJ. Renal pyramidal structure opacification in excretory urography and its relation to medullary sponge kidney. *Radiology* 1963;81:963.
- 9) Maw AM, Megibow AJ, Grasso M, Goldfarb DS. Diagnosis of medullary sponge kidney by computed tomographic urography. *Am J Kidney Dis* 2007;50:146-50.
- 10) Choyke PL, Siegel MJ, Oz O, Sotelo-Avila C, DeBaun MR. Nonmalignant renal disease in pediatric patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Roentgenol* 1998;171:733-7.
- 11) Diouf B, Ka EH, Calender A, Giraud S, Diop TM. Association of medullary sponge kidney disease and multiple endocrine neoplasia type IIa due to RET gene mutation: Is there a causal relationship? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:2062-6.
- 12) Schedl A, Hastie ND. Cross-talk in kidney development. *Curr Opin Genet Develop* 2000;10:543-9.
- 13) Torregrossa R, Anglani F, Fabris A, Gozzini A, Tanini A, Del Prete D et al. Identification of GDNF gene sequence variations in patients with medullary sponge kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1205-10.
- 14) Carboni H, Andreucci E, Caruso MR, Ciccone R, Zuffardi O,

- Genuardi M et al. Medullary sponge kidney associated with primary distal renal tubular acidosis and mutations of the H⁺-ATPase genes. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2734-8.
- 15) Gambaro G, Fabris A, Lupo A. MSK and dRTA: a puzzling association. *Nephrol Dial Transplant* 2010;26:1724.
- 16) Torres VE, Erickson SB, Smith LH, Wilson DM, Hattery RR, Segura JW. The association of nephrolithiasis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1988;11:318-25.